

WILMS TUMOR

Feingewebliches Tumorbild und Prognose

CORNELIA HAFNER

1987

Disbui. München



Aus der Kinderchirurgischen Klinik der Universität München

Vorstand Prof. Dr. W. Ch. Hecker

und dem Pathologischen Institut der Universität München

Vorstand Prof. Dr. M. Eder

W I L M S T U M O R
=====

Feingewebliches Tumorbild und Prognose

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Cornelia Hafner

aus

Landshut

Jahr

1987

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. F.-J. Helmig

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Ch. Hecker

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Oktober 1987

In Dankbarkeit meinen Eltern und meiner Schwester Claudia

gewidmet

GLIEDERUNG

1.	<u>Einleitung</u>	1
2.	Theoretische Erläuterung	
2.1.	Pathologie und Ätiologie	2
2.1.1.	Das feingewebliche Bild des Tumors und seine zunehmende Bedeutung bei Therapie und Prognose	6
2.2.	Häufigkeit, Alters - und Geschlechts- verteilung	22
2.3.	Klinik des Wilms Tumors und Diagnose	24
2.4.	Differentialdiagnose	26
2.5.	Metastasen	28
2.6.	Stadieneinteilung	29
2.7.	Therapie allgemein : früher	31
2.7.1.	Therapie heute im einzelnen : NWTS	33
2.8.	Spätfolgen	43
2.9.	Prognose	44
3.	<u>Eigene Untersuchungen</u>	
3.1.	Histologische Verteilung in Abhängig- keit vom Stadium bei NWTS - II und eigenem Patientengut	46
3.2.	Feingewebliches Bild des Tumors und Therapie in Bezug auf die 2 - Jahres RFS und 2 - Jahres Überlebenszeit bei NWTS - II und retrospektiv bei NWTS - I	49

3.2.1.	Einfluß des histologischen Tumorbildes auf das Stadium	53
3.3.	Rezidivpatienten und deren postrezidive Überlebenszeit in Abhängigkeit vom feingeweblichen Bild des Tumors	53
3.4.	Histologisches Tumorbild und Lymphknotenstatus	58
4.	<u>Eigenes Patientengut</u>	
4.1.	Häufigkeit pro Jahr, Seiten-, Geschlechts- und Altersverteilung, Stadium bei Diagnose	60
4.2.	Stadium und Therapie an der Dr. von Hauner'schen Kinderklinik ab 1970	66
4.2.1.	Stadium, UH und Therapie von Patienten der Kinderklinik	72
4.3.	Histologisches Tumorbild und Stadium	76
4.3.1.	Beziehung des persistierenden renalen Blastems zum Wilms Tumor	78
4.4.	Einteilung der Patienten nach dem "Staging" der NWTS - III	79
4.5.	Feingewebliches Tumorbild und Therapie in Bezug zur 2 - Jahres RFS und 2 - Jahres Überlebenszeit beim Patientengut	82
4.5.1.	Einfluß von fokaler und diffuser Anaplasie auf die Prognose	88
4.6.	Rezidivpatienten und deren postrezidive Überlebenszeit in Abhängigkeit vom histologischen Tumorbild und Stadium / Therapie	89

4.7.	Einfluß des Lymphknotenstatus auf die Prognose	92
4.8.	Diskussion der Prognosen bei NWTS und eigenem Patientengut	93
5.	<u>Zusammenfassung</u>	99
6.	<u>Literatur</u>	102

Verzeichnis der Abkürzungen

NWTS	:	Nationale Wilms Tumor Studie
UH	:	ungünstiges feingewebliches Tumorbild
GH	:	günstiges feingewebliches Tumorbild
CT	:	Computertomogramm
SIOP	:	Society of International Oncologic Peditry
RFS	:	Relapse - free survival
Act-D	:	Actinomycin D
VCR	:	Vincristin
ADR	:	Adriamycin
⚡	:	Bestrahlung
±	:	verstorben
*	:	lebt
Sono	:	Sonogramm

1. Einleitung

=====

Neben dem Neuroblastom ist der Wilms Tumor der häufigste Bauchtumor im Kindesalter. Lange Zeit richtete sich die Therapie nur nach dem klinischen Stadium und bestand anfangs aus Operation allein; später kamen Bestrahlungen und Chemotherapie hinzu. Die 2-Jahresüberlebensrate konnte auf diese Weise von ursprünglich 15 % auf 80 % gesteigert werden (91).

Doch nicht nur Stadium und Therapie, sondern auch das feingewebliche Bild des Tumors bestimmen die Prognose. Dank großangelegter Studien - NWTS -, die ab 1969 in Amerika durchgeführt wurden, gelang es, dieses feingewebliche Bild als prognostischen Faktor zu identifizieren. Beckwith und Palmer (1978) untergliederten den Wilms Tumor feingeweblich in 2 große Gruppen:

Günstige Histologie = GH und ungünstige Histologie = UH und wiesen der GH eine wesentlich bessere Prognose als der UH zu. UH-Patienten, die im Rahmen der Therapieverbesserung aggressiver therapiert wurden, überlebten öfter, als die Kontrollgruppe mit schwacher Therapie.

Untersucht wurden 47 Patienten aus dem v. Haunerschen Kinderspital im Zeitraum zwischen 1970 und 1983. Die histologischen Schnitte der Tumoren jedes Patienten wurden alle noch einmal mikroskopiert und nach dem Schema von Beckwith/Palmer neu klassifiziert, da dieses Verfahren erst ab 1980 allmählich angewandt wurde. Retrospektiv wurde kritisch die Prognose überprüft und mit den Prognosen der NWTS ver-



glichen. Im Rahmen der Prognose wurde auch auf die Therapie in den einzelnen Zeitabschnitten zwischen 1970 und 1983 eingegangen und ihr prognostischer Stellenwert bestimmt.

2. Theoretische Erläuterung

=====

2.1. Pathologie und Ätiologie

Pathologie

Erstmalig wurde 1814 ein schnell wachsender Tumor in der Niere bei einem 17-monatigen Säugling beschrieben (75). 1828 wurde von Gairdner (93) über ein Kind mit "fungus haematodes" in der Niere berichtet. Exakte feingewebliche Abklärungen wurden jedoch erst 1872 von Ebert (93) durchgeführt. Er war der Ansicht, daß das "myoma sarcomatodes renum" von Bruchstücken des Wolff'schen Gangs abstamme, die in das metanephrogene Blastem eingeschlossen worden waren. 1875 propagierte Cohnheim (16) seine Theorie von der Keimversprengung, die in weiten Kreisen anerkannt wurde und auch heute noch - wenngleich mit Abwandlungen - vertreten wird. Zwischen 1875 und 1900 fanden viele Bezeichnungen wie "Adenosarkom, Rhabdomyom.." ihren Eingang in die Literatur (93). Birch-Hirschfeld (6) war es, der diesen Nierentumoren einen gemeinsamen Namen gab: "embryonales Adenosarkom der Niere". Er bezog die Anlage dieser Tumoren auf die Urnieren und nannte die vorkommenden Kanälchen Urnierenkanälchen.

Wilms (97) war der Ansicht, der Tumor entstehe auf undifferenziertem Mesoderm, wodurch sich das Vorhandensein von quergestreifter Muskulatur, Nierenepithel und Stroma erklärt. Seine Lehre ist allgemein angenommen worden und sein Name mit dem des Tumors verbunden. Makroskopisch (34,52) ist der Tumor gelappt und von einer Pseudokapsel umgeben, die sich vom normalen Nierengewebe abgrenzt. Bevorzugte Lokalisationen sind der obere oder untere Nierenpol. Der Tumor wächst destruktiv und infiltriert in das Nierenbecken und andere benachbarte Strukturen (34). Im grau-rosa Gewebe können Zysten, Hämorrhagien, nekrotische Anteile oder Schleiminseln vorhanden sein.

Mikroskopisch kann das Bild des Wilms-Tumors stark variieren.

Die Möglichkeiten reichen von undifferenzierten Zellhaufen über Spindelzellen, Pseudoglomeruli und Pseudotubuli in verschiedenen Entwicklungsstadien, bis hin zu soliden oder zystischen Herden, die mit verhorntem Plattenepithel ausgekleidet sind (34; 45). Darüberhinaus können die einzelnen Bestandteile verschieden stark vertreten und kombiniert sein (34). Aufgrund dieser Polymorphie war es schwierig, eine einheitliche Klassifizierung aufzustellen.

Stowens (1959) und Hardwick und Stowens (1961) teilten den Tumor in 8 Subtypen ein (46; 88).

Obwohl heute nur mehr historisch bedeutsam, wird diese Untergliederung noch hie und da verwendet.

Richtungsgebend sind heutzutage jedoch die Klassifizierungen von Lawler (1975) und Beckwith und Palmer (1978). Ersterer teilt die Nephroblastome nach ihrem unterschiedlichen Tubulusgehalt ein, während Beckwith und Palmer zwischen einem Mischtyp, einem epithelialen, einem blastemischen und einem Stromatyp unterscheiden (4; 62). Anaplasie und sarkomatöse Elemente werden in dieses Schema miteinbezogen.

Vom klassischen Wilms Tumor abzutrennen sind das mesoblastische Nephrom - ein weder metastasierender noch rezidivierender Tumor im frühen Kindesalter - und die Nephroblastomatose, die sich manchmal wieder spontan zurückbilden kann (3; 48; 79). Seit 1983 werden auch das Klarzellsarkom und das Rhabdomyosarkomatoid als vom Wilms Tumor feingeweblich klar abzugrenzende Tumoren gesehen (5).

Grading - Verfahren nach Beckwith und Palmer (1978)

1. Mischtyp (klass. triphasischer Wilms-Tumor)
 - a) ohne Anaplasie
 - b) mit fokaler Anaplasie
 - c) mit diffuser Anaplasie
2. Überwiegend epithelialer Typ (65 % epithelial)
 - a) ohne Anaplasie
 - b) mit fokaler Anaplasie
 - c) mit diffuser Anaplasie
3. Überwiegend blastemischer Typ (65 % Blastem)
 - a) ohne Anaplasie
 - b) mit fokaler Anaplasie
 - c) mit diffuser Anaplasie
4. Überwiegend stromahaltiger Typ (65 % Stroma)
 - a) nicht sarkomatös
 - b) sarkomatös (rhabdomyosarkomatoid, klarzellig, hyalinisierend.....)
5. Unklassifizierbar

2.1.1. Das feingewebliche Bild des Tumors und seine zunehmende Bedeutung bei Therapie und Prognose

Bis in die 60- ger Jahre hinein gab es für den Wilms Tumor viele Therapieschemata, die von Klinik zu Klinik verschieden waren. 1969 wurde in den USA die Nationale Wilms Tumor Studie, kurz NWTs, gegründet, die sich erstmalig um ein einheitliches Therapieschema, gemäß den einzelnen Stadien, bemühte (18). Alle Patienten wurden postoperativ kontrolliert. Die Ergebnisse wurden gesammelt und daraus Konsequenzen gezogen, die 1974 zur NWTs II (21) führten. Diese Studie setzte sich zum Ziel, die Therapie zu optimieren und im Stadium I sogar zu minimieren. In beiden Studien wurde auch das mikroskopische Bild der Tumoren bestimmt. 1978 erstellten denn Beckwith und Palmer eine genaue feingewebliche Gliederung des Wilms Tumor (4):

Die drei wesentlichen Komponenten des Wilms Tumor sind wie folgt:

- Blastem: Zellreiche, kompakte, undifferenzierte Bezirke mit zytoplasmaarmen Tumorzellen und bläschenförmigen oder hyperchromatischen, runden bis ovalen Kernen
- Epithelialer Anteil: tubuläre Strukturen, deren Lumina von kubischen bis säulenförmigen Zellen ausgekleidet sind und allem Anschein nach ihren Ursprung aus einer direkten Überangsform von undifferenzierten Blastemzellen haben.

- **Stroma:** weniger zellreiche Bezirke aus fibrösem oder myxoidem, schichtförmig abgelagertem Stroma, das aus bipolaren, langgestreckten oder sternförmigen Zellen besteht und ebenfalls einen Übergang von Blastenzellen zeigt.

Nach dem feingeweblichen Inhalt des Tumors gibt es 4 verschiedene Arten (4; 34; 48) :

1. klassischer Mischtyp bestehend aus
 - tubulären Strukturen
 - kleinzelligem Blastem
 - fibrösem Stroma
2. überwiegend epithelialer Typ
 - stroma - und blastemarm
3. überwiegend blastemischer Typ
 - Dominanz von undifferenziertem, kleinzelligem Keimgewebe
4. überwiegend stromahaltiger Typ

Blastem, Tubuli und Stroma werden jedoch noch unterteilt in differenziert ($\hat{=}$ keine Anaplasie) oder nicht differenziert ($\hat{=}$ Anaplasie).

Bei NWTs wird das Nichtvorhandensein von anaplastischen Zellelementen mit GH, das Vorhandensein von Anaplasie mit UH bezeichnet.

Jereb et al. haben sich damit 1973 erstmalig beschäftigt und nahmen folgende Klassifizierung vor (54):

- Hochdifferenzierte Tumoren sind zellarm, v.a. bindegewebige mit kleinen, undifferenzierten Spindelzellen durchsetzte Tumoren. Der epitheliale Anteil besteht aus glomerulären Kapillargefäßbündel und tubulären Struk-

turen. Die Zellen sind klein und hyperchromatisch und sitzen auf einer Basalmembran. Die tubulären Zellen sind kubisch oder zylindrisch mit gering bis mäßiggradigem Kernpolymorphismus

- Mäßig differenzierte Tumoren sind mäßig zellreich bis zellreich und bestehen aus blastemischen oder epithelialen - sich offensichtlich auf dem Weg der tubulären Differenzierung befindlichen - Zellen. Mäßig bis hochgradige Kernpolymorphie und Blastemzellen mit gering bis mäßiggradiger Atypie sind vorhanden.
- Gering differenzierte Tumoren sind sehr zellreich, bestehen v.a. aus Blastemzellen oder einfachen, sarkomatösen Mesenchymzellen und haben kleine, runde bis spindelförmige Zellen mit unterschiedlicher Anaplasie. Epitheliale Zellen, die in Haufen zusammenliegen und gelegentlich auch undeutlich erkennbare Tubuli, sind zu finden.

Gering differenzierte Tumoren weisen also Anaplasie und sarkomatöses Gewebe auf, die nach Beckwith und Palmer (1978) wie folgt definiert werden (4):

1. Anaplasie:

Die Tumorzellen müssen

- einen stark vergrößerten Kerndurchmesser haben (der mindestens dreimal so groß wie der von Nachbarzellen des gleichen Typs sein muß)
- ausgeprägte Kernhyperchromasie aufweisen, die auf vermehrte Chromosomenzahl deutet
- und atypische Mitosen besitzen

Darüberhinaus kann Anaplasie in fokale (Vorkommen in weniger als 10 % der durchgemusterten mikroskopischen

Felder) und diffuse Anaplasie (Vorkommen in mehr als 10 %) unterteilt werden, wobei der diffusen Anaplasie eine deutlich schlechtere Prognose zukommt (4).

In einer Studie der NWTS-I blieben von 15 Patienten mit fokaler Anaplasie 53 % rezidivfrei, während es bei 10 Patienten mit diffuser Anaplasie nur 10 % waren (4).

Prognostisch gesehen gibt es bei den vier verschiedenen Wilms-Tumorarten - klassischer Mischtyp, überwiegend epithelialer, überwiegend blastemischer und überwiegend stromahaltiger Typ - keine Unterschiede solange die Tumorzellen nicht anaplastisch verändert sind im Sinne von UH (ausführliche Erörterung siehe auch Kapitel 3.2).

2. Sarkomatöses Gewebe :

Hier unterscheidet man vier verschiedene Gewebsarten (5)

- Klarzellsarkom (35) :

die Tumorzellen können den blastemischen Zellen des Wilms Tumor ähneln, aber

- die Zellkerne sind vesikulär angeordnet und ihr Durchmesser ist größer
- die Zellgrenzen sind verwaschen
- die Zellkerne sind rund bis oval, von einheitlicher Größe, mit feinverteiltem Chromatin und wenig Mitosen
- charakteristisches Vorkommen von massenhaft polygonalen Zellen mit glasklarem und vakuolenreichem Zytoplasma
- die Tumorzellen bestehen nur aus ungeordneten Mesenchymzellen.

Die Tumorzellen infiltrieren das Nierenparenchym, indem

sie bereits vorhandene Tubuli und Glomeruli mit riesigen Tumorzellmassen ummauern, anstatt bei Druck eine Pseudokapsel zu bilden (5). Die eingeschlossenen Tubuli werden oft von säulenartig angeordneten, basophilen Zellen mit embryonalem Äußeren umgeben. Charakteristisch ist die Unterteilung der Tumorzellen in Nester oder Stränge durch ein Netzwerk kleiner Blutgefäße, die in Spindelzellstroma gebettet und in den meisten Fällen deutlich sichtbar sind. Darüberhinaus wird der Tumor - im Gegensatz zum Wilms-Tumor - bei noch jüngeren Kindern diagnostiziert. Rezidive metastasieren zunächst ins Skelett und bilaterales Vorkommen ist noch nicht berichtet worden. Der Tumor neigt zu großem Wachstum mit ca. 800g im Durchschnitt.

- Epitheliale, trabekuläre Form (5) :

Darunter versteht man Tumorzellen, die sich über den Gefäßsepten des Tumors parallel anordnen und eine tubuläre Differenzierung nachahmen. Die Zellen können säulenförmig und das Zellplasma dunkler gefärbt sein als die klassischen Klarzellsarkom - Zellen.

- Fibrosierende und stromatöse Hyalinisierung (5) :

Die feinen mesenchymalen Septen des Klarzellsarkoms werden zu einem ausgedehnten Verband aus Fibroblasten umgewandelt. Ist Kollagenisierung vorhanden, so kann dies zu reichlicher Hyalinsklerose führen, die vereinzelte Tumorzellen oder Zellnester abtrennt und dadurch dem Osteoid im Osteosarkom ähnelt.

Epitheliale, trabekuläre Form und fibrosierende und stromatöse Hyalinisierung sind Abweichungen des klassischen Klarzellsarkoms und sehen dem Wilms Tumor täuschend ähnlich.

- Maligner, rhabdoider Tumor (5) :

Früher als rhabdomyosarkomatoider Tumor bezeichnet, besteht er aus gleichförmigen, runden bis ovalen, gelegentlich fokal, auch spindelförmigen zusammenhängenden Zellen, deren Zellkern mittelgroß ist und oft einen imponierenden eosinophilen Nukleolus besitzt. Der Tumor neigt frühzeitig zur Infiltration und zählt zu den am häufigsten tödlich verlaufenden Neoplasien im frühesten Kindesalter. Ähnliche Tumoren sind auch extrarenal im ZNS, in Subcutangewebe und im Thymus beschrieben worden. In etwa einem Drittel der Fälle ist der Tumor mit einem zweiten Tumor in der hinteren Schädelgrube vergesellschaftet (35).

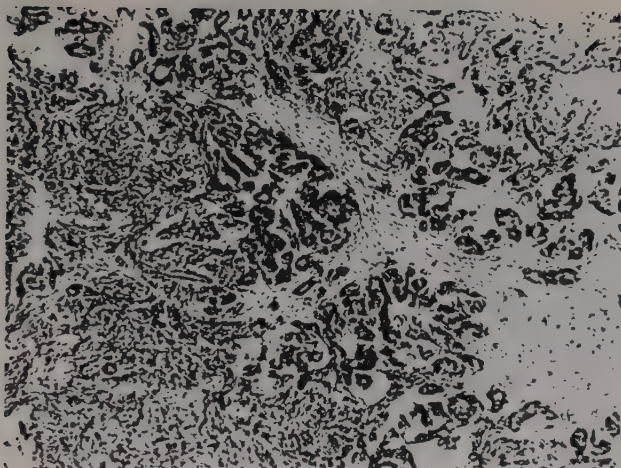
Alle vier Varianten des sarkomatösen Gewebes wurden von Beckwith und Palmer 1978 noch zum Wilms Tumor gezählt. Seit 1983 (5) werden sie als eigenständige, vom Wilms Tumor unabhängige - Neoplasie gesehen.

Anaplasie und sarkomatöses Gewebe unterscheiden sich hinsichtlich des Alters der betroffenen Patienten: sarkomatöse Nephroblastome kommen ausschließlich bei ganz jungen Kindern vor (48). So war in einer Studie von Harms (1981) bei 7 Patienten mit sarkomatösem Tumor der älteste Patient 16 Monate alt (48). Demgegenüber treten Nephroblastome mit Anaplasie hauptsächlich bei älteren Kindern auf. Harms hatte in seiner Studie 3 Kinder, die zum Zeitpunkt der Operation 62, 67 und 72 Monate alt waren (48).

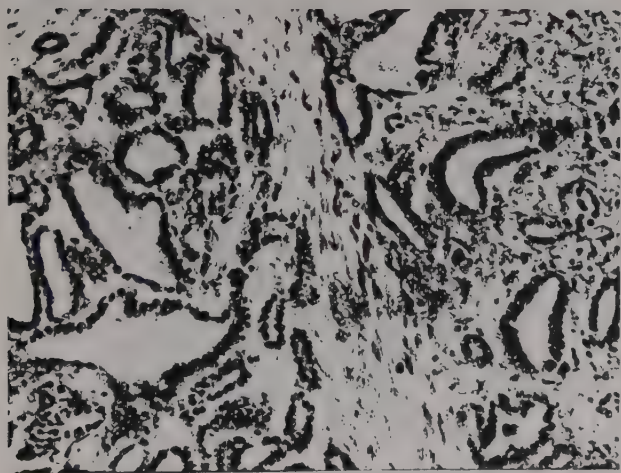
Beckwith und Palmer (1978) stellten fest, daß anaplastische und sarkomatöse Tumoren, obwohl sie nur 11,5 % aller Nephroblastome ausmachen, für 51,9 % aller tumorbedingten Todesfälle verantwortlich waren.

So war es nicht verwunderlich, daß sich die NWTS - III intensiv mit diesem Problem auseinandersetzte und neue, aggressivere Therapieschemen für die UH - Patienten aufstellte.

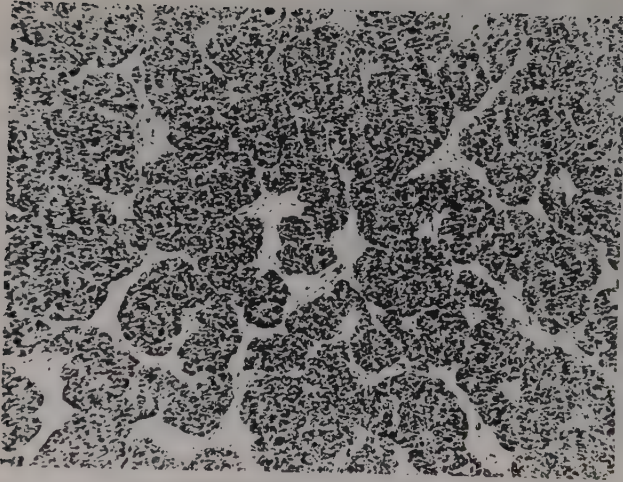
Zum Zeitpunkt des Beginns der NWTS - III, galt die sarkomatöse Gewebsart noch als Wilms-Tumor Variante, sodaß alle Arbeiten diese Variante miteinschließen.



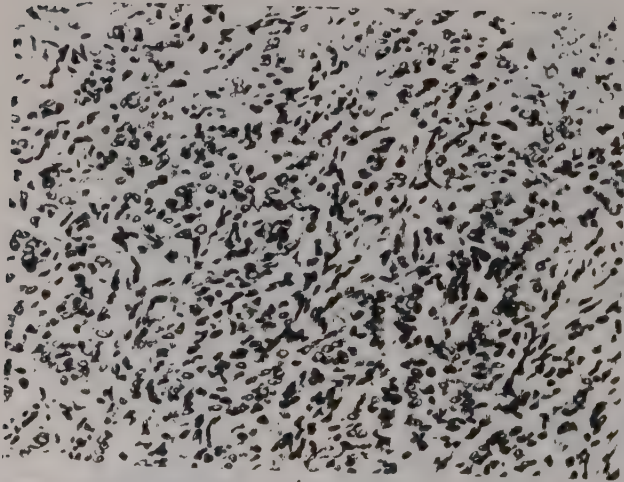
Wilms Tumor: klass. Mischtyp,⁺ HE-Färbung, x 10 *



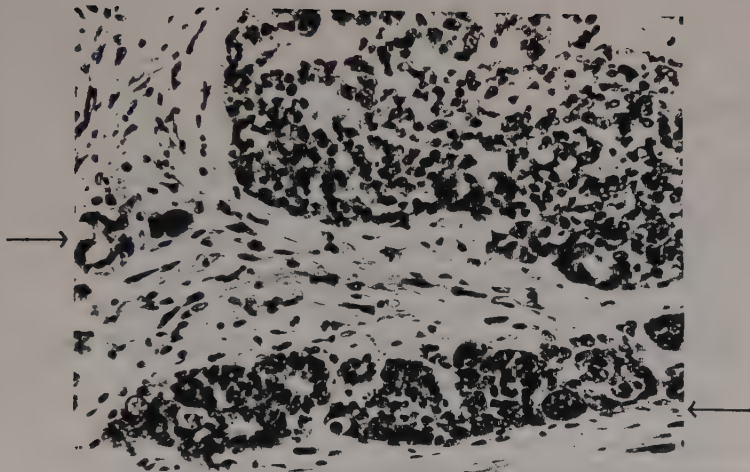
Wilms Tumor: tubulärer Typ,⁺ HE-Färbung, x 25 *



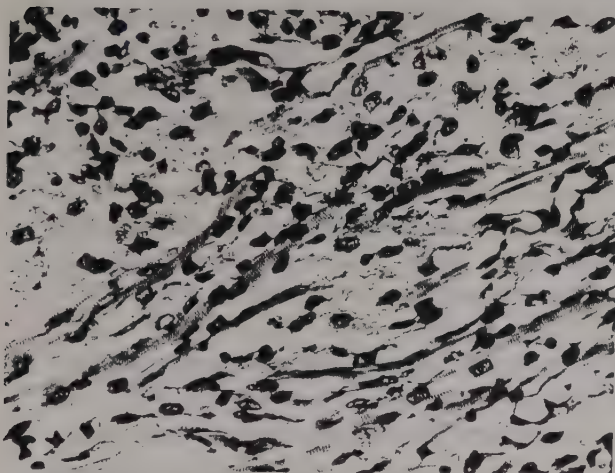
Wilms Tumor: blastemischer Typ⁺, HE-Färbung, x 10 *



Wilms Tumor: Stroma Typ⁺, HE-Färbung, x 25 *



Wilms Tumor: fokale Anaplasie⁺, HE-Färbung, x 25 *



Wilms Tumor: rhabdomyosarkomatoide Differenzierung⁺
HE-Färbung, x 40 *

⁺ Prof. Dr. J.M. Gokel, Pathologisches Institut der
Universität München

* die Zahlen beziehen sich auf die Objektivergrößerung

Ätiologie

Trotz verschiedenster Bemühungen herrscht über die genaue Entstehung des Wilms-Tumor noch Unklarheit. Eine viral, physikalisch oder chemisch bedingte Tumorgenese ist bisher nicht erwiesen worden (42). Man vermutet, daß der Tumor pränatalen Ursprungs sei, ausgelöst durch ein onkogenes oder teratogenes Agens wie z.B. Röntgenstrahlen.

Man glaubt heute, daß der Wilms-Tumor in winzigen Bezirken von persistierenden Blastemzellen entsteht, die persistierendes noduläres Blastem genannt werden (5; 9: 11). Charakteristischerweise kommen diese Zellen in der Peripherie der Nierenläppchen vor (5). Machin (64) faßt alle Arten von persistierendem renalen Blastem unter dem Oberbegriff "Nephroblastomatose" zusammen. Die Nephroblastomatose verweist somit sowohl auf die noduläre als auch auf die diffuse Form des persistierenden renalen Blastems.

Die Nephroblastomatose wird in zwei Hauptgruppen unterteilt, die ihrerseits wieder in mehrere Untergruppen gliedert werden (64):

I. Multifokale oberflächliche Nephroblastomatose, juveniler Typ

Sie ist bei weitem die häufigste Form der Nephroblastomatose, kommt häufig bei bilateralen Wilms Tumoren

vor und ist oft mit Trisomie 18 vergesellschaftet.

1. Noduläres renales Blastem

Dieser Zelltyp, dem Mitosen fehlen, ist eine umschriebene, nicht abgekapselte Anhäufung von primitiven Zellen, die den Blastemzellen des Wilms Tumor ähneln. Typisch ist das Vorhandensein von unreifen oder fetalen Glomeruli oder fokaler Dysplasie, die sich in einer begrenzten Zone um das noduläre renale Blastem befinden (11).

Das mikroskopische Aussehen des nodulären renalen Blastems begünstigt die These, daß sich vergrößernde Blastemhaufen in Hamartome oder in Adenome verschiedenen Typs differenzieren oder in Wilms Tumoren transformieren können (11). Die Prozentangaben über die Häufigkeit des Vorhandenseins von nodulärem renalem Blastem beim Wilms Tumor schwanken bei verschiedenen Autoren zwischen 12 und 44 % (64). Das Durchschnittsalter bei Diagnose beträgt 23 Monate (64).

Auffällig ist, daß alle bilateralen Wilms Tumoren noduläres renales Blastem aufweisen.

2. Sklerosierende metanephrogene Hamartome

Dieser Zelltyp enthält zur epithelialen Komponente noch eine zusätzliche Stromakomponente. Mitosen und bilaterales Auftreten sind häufig (64). Das Durchschnittsalter bei Diagnose beträgt 44 Monate (64).

Manche der an sich harmlosen Hamartome können in tubuläre oder papilläre Adenome oder in beginnende

Wilms Tumor entarten.

3. Wilms-Tumorlet

Wilms-Tumorlets stellen das Bindeglied in der Histogenese der meisten Nephroblastome dar (84).

Es handelt sich dabei um blastemisch - epithelial differenzierte Zellen, die keine mesenchymale Komponente enthalten. Die Zellen ähneln mikroskopisch den Wilms Tumorzellen, kommen jedoch umschrieben vor und infiltrieren nicht. Trotzdem werden sie als echte Neoplasie betrachtet.

Wilms-Tumorlets treten häufig bei sehr jungen Patienten auf - Durchschnittsalter bei Diagnose 42 Monate (64) - kommen oft bilateral und zusammen mit Mißbildungssyndromen vor. Bei älteren Kindern werden Wilms-Tumorlets fast nur zusammen mit Wilms Tumor angetroffen. In Zusammenhang mit dem Wilms Tumor wird familiäre Häufung beschrieben (84).

II. Diffuse Nephroblastomatose, infantiler Typ

Dieser Zelltyp ist selten und nur wenig mit dem Wilms Tumor vergesellschaftet (64).

In einer Studie von Bove (11) aus dem Jahre 1976 fanden sich in seinem Patientengut gelegentlich Hamartome innerhalb der Wilms Tumor-Substanz. Daneben waren gehäuft sklerosierende metanephrogene Hamartome im Randgebiet der Wilms Tumor-Kapsel gefunden worden. Ausgehend von

diesen Befunden stellte Bove die These auf, daß der klassische Wilms Tumor in einem metanephrogenen Hamartom-Vorläufer entsteht, der seinerseits zu einem späten Schwangerschaftszeitpunkt vielleicht aus nodulärem renalem Blastem entstanden ist. Dieser Hamartom-Vorläufer bleibt monate - oder jahrelang unverändert, bis ein krebserzeugender Auslöser zum Wilms Tumor führt. Schließlich kann ein Zeitpunkt erreicht worden sein, zu dem die metanephrogenen Hamartome sich soweit zurückgebildet haben, daß keine Anfälligkeit mehr für karzinogene Transformation besteht (11).

Auch Machin (64) kam zur Auffassung, daß die Nephroblastomatose ein häufiger Vorläufer des Wilms Tumor ist, jedoch nicht zwingend aus jeder Nephroblastomatose ein Wilms Tumor entstehen muß.

Derzeit laufen noch Untersuchungen, das persistierende renale Blastem eindeutig als Vorläufer des Wilms Tumor zu definieren (11).

In jüngster Zeit werden auch fehlentwicklungsbedingte Läsionen, die an jeder Stelle im Nierenlappen vorhanden sein können, als Vorläufer des Wilms Tumors betrachtet (5).

Für genetische Zusammenhänge in der Entstehung spricht:

- das Beckwith - Wiedemann - Syndrom, d.h. das gleich-
- zeitige Auftreten von Hemihypertrophie, Aniridie, Mikrozephalie und genitalen Fehlbildungen bei Wilms Tumor Patienten.

Pendergrass (1976) fand bei 547 Kindern mit Wilms Tumor urogenitale Mißbildungen 24 mal, Aniridie 6 mal und Hemi-hypertrophie 16 mal (70). Darüberhinaus hat Ricardi bei all diesen kongenitalen Anomalien eine interstitielle Deletion am kurzen Arm des Chromosoms 11 gefunden (76).

- das gehäufte Vorkommen photokonvulsiver Reaktionen im EEG bei Kindern mit Nephroblastom (23).
- das Auftreten von Wilms Tumoren mit weiteren malignen Neoplasien (65).
- die 29-fach höhere Veranlagung für Neurofibromatose als die Normalbevölkerung (31; 86)
- die Vererbung des Wilms Tumor;
hierüber gibt es Berichte bei Geschwistern (80), in aufeinanderfolgenden Generationen (15), bei Mutter und Kind (89).

Aufgrund statistischer Betrachtungen kam Knudson 1972 zu der Schlußfolgerung, daß der Wilms Tumor genauso wie das Retinoblastom einer 2-fachen Mutation unterliegt (59).

38 % der Tumorzellen besitzen eine dominante, germinative Form von einem Elternteil, die restlichen 62 % machen eine somatische Mutation durch, die zwischen der Konzeption und der Ausbildung des Tumors stattgefunden hat.

Die erbliche Form kann mit einer Wahrscheinlichkeit von 12 % auf die 2. Generation übertragen werden. Bilaterale Tumoren werden gegenwärtig als vererbte Form des Nephroblastoms angesehen; sie haben gleichzeitig eine hohe Inzidenz von kongenitalen Anomalien (30).

Auch eine embryonale Genese des Tumors kann angenommen werden. Es gibt Berichte, wonach sich in einem Wilms Tumor

ein Teratom entwickelt hat. Die Tumorinduktion muß also zu einem Zeitpunkt der Nephrogenese stattgefunden haben, in der das renale Blastom noch zu jeder Differenzierung fähig war (92).

Neuere Ansichten der Onkogenese des Wilms Tumors basieren darauf, daß eine Population von empfänglichen, embryonalen Zellen als "Samen" angesehen wird, aus dem der Tumor entsteht (30). In jüngster Zeit wurde auch über eine Beziehung des HLA-Systems zum Wilms Tumor diskutiert (1), eine Verbindung zwischen HLA-Antigen und dem Wilms Tumor von Evers jedoch abgelehnt (30a). Unter Vorbehalt konnte Evers jedoch die Möglichkeit nicht außer Acht lassen, daß das HLA-System letztendlich doch noch wichtig werden könnte, nämlich als Mittel um die Prognose des Wilms Tumors zu untersuchen (30 a). Zieht man eine Parallele zu den günstigen Verbindungen, die zwischen HLA A 9 Phänotyp und Überleben bei akuter lymphatischer Leukämie aufgestellt worden sind, so erscheint solch eine Möglichkeit als berechtigt (30 a).

Schließlich wurde in einer epidemiologischen Studie aus dem 'Connecticut Tumor Register' ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Beschäftigung von Vätern mit Wilms Tumor Kindern und Bleiexposition gefunden. Von 149 Vätern, die bei ihrer Arbeit mit Blei in Berührung kamen, hatten später 22 Kinder mit Wilms Tumor. In der Kontrollgruppe waren es nur 6 Väter (57, 67).

2.2. Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung

Der Wilms Tumor ist ein hochmaligner, dysontogenetischer Tumor. Sein prozentueller Anteil an den Tumoren im Kindesalter beträgt 7 % und er wird an Häufigkeit nur noch von der Leukämie (30 %), den Lymphomen (8 %) und Tumoren des ZNS (18 %) übertroffen. Sieht man von Leukämie und Lymphomen ab, so hat der Wilms Tumor eine relative Häufigkeit von 12 % unter den soliden malignen Kindertumoren (47; 85). Bezogen auf die Gesamtbevölkerung sind Neoplasien im Kindesalter jedoch nur mit ca. 1 % vertreten, denn die meisten Tumoren treten im Erwachsenenalter auf. Von 1 Million Kindern unter 15 Jahren erkrankten jährlich etwa 7 Kinder neu an Wilms Tumor, bei einer Häufigkeit von 1: 10.000 Lebendgeburten (98). In der Bundesrepublik Deutschland sind dies jährlich ca. 80 - 100 Neuerkrankungen (41).

Geographisch zeigt das Auftreten von Wilms Tumoren eine gleichmäßige Verteilung über die Erde und weder regionale noch ethnische Unterschiede sind bislang festgestellt worden (52). Der Wilms Tumor wird somit als Indexkrebs im Kindesalter benutzt, auf den man das unterschiedliche Auftreten anderer Tumore wie z.b. Leberkrebs in Japan und Singapur, beziehen kann (53; 66).

Der Altersdurchschnitt bei Diagnosestellung des Wilms Tumors liegt zwischen 3 und 4 Jahren. Nur etwa 15 % der Patienten sind 1 Jahr oder jünger (30). Jungen und Mädchen werden in etwa gleich betroffen (13). Auch bezüglich der Seite gab es zwischen linker und rechter Niere in vielen Studien keine Unterschiede (30). Der Wilms Tumor tritt am häufigsten

unilateral auf, doch in ca. 5 % kommt er auch bilateral vor (37). Patienten mit bilateralem Wilms Tumor waren in der Regel viel jünger (30,5 Monate), als solche mit unilateralem Tumor (45 Monate) (30). Früher nahm man an, daß es sich bei bilateralem Tumorbefall um eine kontralaterale Metastasierung handelt. Heute wird in der Literatur die Auffassung vertreten, daß bei bilateralem Befall genetische Einflüsse eine Rolle spielen (30).

Neben dem typischerweise in der Niere lokalisiertem Wilms Tumor, existieren auch extrarenale Tumoren, die mediastinal, retroperitoneal und inguinal vorhanden sein können (30). Eine mechanische Verschleppung von Embryonalzellen während der Nephrogenese könnte die extrarenale retroperitoneale Lage eines Wilms Tumors erklären (24).

Es werden einige Fälle beschrieben, in denen sich der Tumor in einem nicht deszendiertem Hoden, in der Inguinalregion oder im Hodensack entwickelte (51). Dies gab Anlaß zur Vermutung, daß die Mesonephrone unter bestimmten Voraussetzungen noch die Möglichkeit besitzen, Wilms Tumoren zu entwickeln (51; 90). Andere Autoren schreiben diese Fähigkeit den Reststrukturen embryonalen Gewebes, wie z.B. dem Wolffschen Gang, zu (30). Die einfachste Erklärung eines extrarenalen Wilms Tumors ist seine Entstehung in einem Teratom, denn Teratome enthalten gelegentlich Nierengewebe mit Glomerula und Tubuli (96).

Neben dem klassischen Wilms Tumor gibt es noch einige Varianten, deren Malignität als sehr gering eingeschätzt

wird. Dies sind v.a. das kongenitale, mesoblastische Nephrom mit einem mittleren Manifestationsalter von ca. 3-4 Monaten, das gut differenzierte epitheliale Nephrom und die metanephrogenen epithelialen Hamartome (84).

Wilms Tumoren im Erwachsenenalter sind sehr selten. Treten sie jedoch auf, so handelt es sich meist um hochdifferenzierte Tumoren, die auf eine Therapie sehr gut ansprechen (63).

2.3. Klinik des Wilms Tumors und Diagnose

Klinisch findet sich fast immer ein schmerzloser Tumor, der ohne weitere Symptomatik innerhalb weniger Tage auffällig geworden ist und gelegentlich mit einer vergrößerten Leber oder Milz verwechselt wird. In seltenen Fällen wird das Kind wegen unklarer Verdauungsstörungen, Müdigkeit oder Bauchschmerzen dem Arzt vorgestellt. In etwa 10 % der Fälle besteht eine Hämaturie. Gelegentlich kann auch eine Harnwegsinfektion bestehen, die auf Antibiotika nicht anspricht. Der Blutdruck ist im allgemeinen normal oder nur leicht erhöht (28). Meistens wird der Tumor im Rahmen der routinemäßigen Untersuchungen zufällig bei Säuglingen entdeckt oder der Mutter ist beim Waschen oder Anziehen die vorgebuckelte Bauchgeschwulst aufgefallen (31). Die Palpation des Abdomens sollte auch noch im Kindergartenalter durchgeführt werden, da ja das Durchschnittsalter des Wilms Tumor bei 3 bis 4 Jahren liegt.

Folgende Gründe erschweren das Erkennen des Tumors: (22)

- beim Kleinkind ist das Abdomen in Relation zum Thorax noch größer entwickelt und
- im Gegensatz zum Erwachsenen sind die Bauchorgane noch locker fixiert und können durch einen Tumor relativ weit verlagert werden ohne klinische Zeichen einer Obstruktion zu machen.

Bei Verdacht auf Wilms Tumor sollte nicht unnötig zusätzlich palpiert werden, da aufgrund der weichen Tumorkonsistenz die Gefahr einer Tumorruptur besteht (61).

Für die klinische Diagnosestellung ist das i.v. Pyelogramm von größter Bedeutung. Etwa 90 % der Wilms Tumoren haben eine charakteristische Kelchkompression mit sichelförmiger Deformierung und polwärts gerichteter Büschelung; dazu eine Medialverdrängung des Ureters (52). Der Tumor geht besonders vom oberen oder unteren Nierenpol aus. Große Tumore, denen vorne ein flach ausgebreitetes und gestrecktes Nierenbecken aufliegt, können in einer frontalen Aufnahme mit einer Hydronephrose verwechselt werden (61). Deswegen ist auch eine laterale Röntgenaufnahme der betroffenen Niere wichtig. Heute werden besonders CT und Ultraschall zur Diagnosestellung herangezogen, in Zukunft auch die Kernspintomographie. Eine Angiographie wird nur in Ausnahmefällen verwandt, wenn es darum geht, Art und Ausmaß der Gefäßversorgung des Tumors oder eine Bilateralität zu erkennen und zu sichern (52).

Kann ein Einbruch des Tumors in die V.cava inferior mit möglicher Ausdehnung bis zum rechten Vorhof im CT oder Sono nicht klar erkannt werden, ist die Cavographie unentbehrlich. Daneben sind die Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen und ein Lungen - CT unerlässlich, da die Lunge der Hauptort der Metastasierung ist (52; 74).

Auch eine Abdomenübersichtsaufnahme ist indiziert, um eine Milz- oder Leberschwellung von einem Wilms Tumor abzugrenzen. Im Rahmen der Laboruntersuchungen werden Blutbild, Gerinnungsstatus, Bilirubin, Leberfermente, Stickstoffwerte, α_1 -Fetoprotein, Katecholamie, Urinstatus abgenommen und eine Knochenmarkspunktion durchgeführt (52).

2.4. Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch sind besonders das Neuroblastom, angeborene Zystennieren, das konnatale mesoblastische Nephrom, retroperitoneal lokalisierte Teratome, Hydro-nephrosen, Nierenvenenthrombosen, Ovarialtumoren und seltener auch Nierenkarzinome abzugrenzen (32; 41). Die genaue Diagnose des Neuroblastoms wird mit dem i.v. Pyelogramm gestellt.

Während der Wilms Tumor aber in der Niere entsteht, ist das Neuroblastom ein extrarenal gewachsener Tumor, der keine Veränderungen im Nierenbeckenkelchsystem oder in der Form des Nierenschattens verursacht (45). Im Gegensatz zum Wilms Tumor sind die Neuroblastome weniger gut abgekapselt, metastasieren früher und fast ausschließlich ins Skelettsystem und können zu Verformung von Schädeldach und Orbita führen (31). Es können auch die Meningen infiltriert werden (31). Ein Gesamtblutbild nach Knochenmarkspunktion erstellt aber die exakte Diagnose Neuroblastom (31). Auch die verstreuten Kalkspritzer im Tumorgewebe, die sich röntgenologisch darstellen lassen, gelten als gutes Hilfsmittel zur Diagnosefindung, denn beim Nephroblastom sind Kalkspritzer relativ selten. Wenn sie dennoch vorhanden sind, dann erscheinen sie röntgenologisch grober und regelmäßiger als beim Neuroblastom (33).

Angeborene Zystennieren vom Typ Potter II, sind mit und auch ohne kleine fetale Knorpelinseln sicher zu diagnostizieren (29). Das konnatale mesoblastische Nephrom, das früher sehr häufig als Wilms Tumor diagnostiziert wurde, manifestiert sich in den ersten 3 Lebensmonaten und ist ein solider, einheitlich aufgebauter, benigner Tumor (32). Entscheidendes Kriterium ist das junge Lebensalter, denn der Wilms Tumor ist bis auf seltene Ausnahmen - noch nie vor dem 3. Lebensmonat gefunden worden (32).

Retroperitoneale Teratome enthalten Gewebe, das von allen 3 Keimblättern - Ekto -, Endo-, Mesoderm - abstammen kann. Teilweise lassen sich einige dieser Bestandteile im Röntgenbild als schattengebende Strukturen erkennen (99).

Bei einer Hydronephrose kommt es röntgenologisch zu Erweiterungen des Nierenbeckens und der Nierenkelche, was die Diagnose sichert.

2.5. Metastasen

Bei Therapiebeginn bestehen in ca. 13 % der Fälle pulmonale Metastasen (74). Weitere 30 % der pulmonalen Metastasen entwickeln sich im Verlauf der Therapie, 90 % davon binnen der ersten 2 Jahre (2). Die Lunge ist somit der häufigste Metastasierungsort, erst in der Endphase werden Gehirn, Knochen und Leber befallen (52). Auch Mediastinum, Extraduralraum, Vagina, Hoden und Weichteile sind seltener betroffen (61). Im Falle einer Metastasierung in die kontralaterale Niere, muß auch an einen bilateralen Tumor gedacht werden.

Um Metastasen frühzeitig diagnostizieren zu können, gehören initial, wie im Verlauf, Röntgenaufnahmen des Thorax, Sonographie von Leber und kontralateraler Niere und auch das CT unbedingt zur Routinediagnostik.

Insgesamt metastasiert etwa die Hälfte aller Wilms Tumoren, meistens auf hämatogenem Weg, seltener lymphogen.

Lymphknotenmetastasen finden sich zunächst perihilär, dann paraaortal, erst später bilateral. 45 von 300 Kindern der SIOP - Studie hatten primär Lymphknotenmetastasen (55). Diese Kinder neigten, im Gegensatz zu Patienten ohne Lymphknotenbefall, zu erhöhter Metastasierung in Lunge, Leber, Abdomen und andere Organe (55). Überlebensrate (47 %) und Rate der rezidivfrei Überlebenden (27 %) sind bei befallenen Lymphknoten signifikant niedriger als bei nicht tumorinfiltrierten Lymphknoten (79 % und 67 %) (55).

Noch ausgeprägter als bei befallenen Lymphknoten ist die Metastasierungsrate bei ungünstigem histologischem Bild (4)

Ausführliche Details siehe Tabelle 8 bei Punkt 3.3.

Auch das Alter spielt eine Rolle:

Metastasen sind bei Kindern unter 1 Jahr seltener, ihre Überlebensraten daher besser (22).

Trotz aller modernen diagnostischen Geräte, gibt es noch die Möglichkeit von verborgenen Metastasen, deren Prozentsatz als nicht gering einzuschätzen ist.

In der v. Hauner'schen Kinderklinik wurde im Juni 1985 ein Kind operiert, bei dem sich intraoperativ zahlreiche Metastasen fanden, die präoperativ - im Rahmen der Diagnostik - nicht zu erkennen waren. Das Kind verstarb intraoperativ.

2.6. Stadieneinteilung

Bis zum Jahr 1969 gab es für den Wilms Tumor keine einheitliche Stadieneinteilung und demzufolge auch kein adäquates Therapieschema. Für die einzuschlagende Therapie, für Prognose und für Vergleiche mit anderen Kliniken hat es sich aber als nützlich erwiesen, die Ausdehnung des Tumors bei Diagnose bzw. bei der Nephrektomie festzulegen.

Fleming (27) und Johnson haben 1970 ein Schema erstellt, doch wurde seit 1973 allgemein die von der NWTS-I entwickelte Stadieneinteilung verwandt (18). Hierbei wurden Alter des Patienten und seine Tumorphistologie nicht berücksichtigt. Seit 1978 wird auch das histologische Bild des Tumors berücksichtigt und der Patient bei Vorhandensein von UH therapiemäßig einem Stadium IV gleichgesetzt. Bisher ist aber noch kein Schema entwickelt worden, das Stadium und feingewebliches Bild gleichzeitig angibt, z.B. Stadium I, ungünstiges histologisches Tumorbild.

Vergleich der Stadieneinteilung von 1970 - 1984

Stadium	Fleming/Johnson (1970)	NWTS I + III (1973)	NWTS III (1979)
I	<u>Auf die Niere begrenzt:</u> a) weniger als 6 cm Ø, ohne Nierenkapselbeteiligung b) größer als 6 cm Ø, mit Kapselbeteiligung	<u>Auf die Niere beschränkt und vollständig reseziert</u> Nierenkapsel unversehrt, keine Tumorruptur, kein Resttumor	dito
II	<u>Auf Nierenlager begrenzt:</u> a) keine Infiltration der Umgebung b) Tumorgewebe in Nierengefäßen c) Tumorgewebe in Nierenhiluslymphknoten	<u>Tumorausdehnung über die Niere hinaus, aber vollständig reseziert:</u> - Eindringen in perirenales Weichgewebe - Beteiligung paraaortaler Lkn - Infiltration der Nervenvenen - Resektionsränder frei von Tumorgewebe	<u>Tumorausdehnung über die Niere hinaus, aber vollständig reseziert:</u> - Eindringen in perirenales Weichgewebe - Infiltration der Nierenvenen - Resektionsränder frei von Tumorgewebe - Biopsie oder lokale, auf die Flanke begrenzte Zellaussaat
III	<u>Auf Abdomen begrenzt:</u> a) Umgebungsinfiltration Zwerchfell, Milz, Kolon, Magen, Pankreas, Leber b) Metastasen innerhalb des Abdomens, Tumor geplatzt, Primärtumor nicht resezierbar c) bilateraler Wilms Tumor in V.cava	<u>Nichtmaligner Resttumor auf Abdomen beschränkt</u> - Biopsie oder Ruptur des Tumor von oder während der Operation - peritoneale Aussaat - Lkn-metastasen (außer der periaortalen) - Inkomplette Resektion wegen Organinfiltration	<u>Nichtmaligner Resttumor auf Abdomen beschränkt</u> - Abdominale Lkn befallen - diffuser peritonealer Tumorbefall, wie z.B. Tumoraussaat über die Flanken hinaus; vor oder während der Operation Tumoreinbruch ins Peritoneum - peritoneale Aussaat - makroskopische oder mikroskopische Tumorausdehnung über Operationsgrenzen hinaus - Inkomplette Resektion wegen Organinfiltration
IV	<u>Metastasen außerhalb des Abdomens</u> z.B. Lunge, Gehirn, Knochen	<u>Hämogene Metastasen</u> Lunge, Leber, Knochen, Gehirn	<u>Hämogene Metastasen</u> Lunge, Leber, Knochen, Gehirn
V	-----	<u>Beidseitiger Nierenbefall bei oder nach Diagnose-</u>	<u>Beidseitiger Nierenbefall bei Diagnosestellung</u>

2.7. Therapie allgemein : früher

Vor 100 Jahren führte Jessop (1887) vermutlich als erster eine Nephrektomie bei Wilms Tumor durch (56). Ab der Jahrhundertwende wurde die Nephrektomie bei Wilms Tumor von verschiedenen Chirurgen wie z.B. Ladd und Weisel (60; 93), durchgeführt.

Zwischen 1914 und 1930 beliefen sich dabei die Heilungsraten auf ca. 15 %. Sie konnten jedoch im Zeitraum von 1931 bis 1939 auf 32 % optimiert werden.

Mit Einführung der postoperativen Radiotherapie (1940), wurde die Überlebensquote auf 47 % gesteigert. Wegen nicht eindeutig erwiesener Verbesserung der Prognose und wegen einer sinnlosen Strahlenbelastung bei möglichen Fehldiagnosen, wurde die postoperative Bestrahlung von vielen abgelehnt (38). Es gab jedoch auch Kliniken, die eine präoperative Bestrahlung mit Dosen zwischen 1200 und 5 600 rad durchführten (93; 78) und über gute Ergebnisse wie Tumorverkleinerung und Vermeidung von Rupturen, berichteten.

Auch heute noch bestehen kontroverse Meinungen über eine präoperative Bestrahlung, wobei als Hauptargument das Risiko bei einer Fehldiagnose angegeben wird (41). CT und Ultraschall dürften dies aber äußerst gering halten, sodaß bei besonders großen und primär inoperablen Tumoren, eine radiologische Vorbehandlung durchaus sinnvoll ist (41).

Das von Wachsmann und Stock entdeckte Actinomycin-D (Act-D) brachte einen großen therapeutischen Fortschritt. Erste Berichte über den hemmenden Wachstums-

effekt dieser Substanz, legten Farber und Pinkel vor (25; 72).

D' Angio berichtete bereits 1959, daß die Wirkung von Act-D einen potenzierenden Effekt auf die Radiotherapie hat (17).

1963 erzielte Sutow durch die Gabe von Vincristin (VCR) eine signifikante Tumorregression beim metastasierenden Wilms Tumor (82).

Es gab nun 3 verschiedene Therapiearten: Nephrektomie, Chemotherapie und prä - bzw. postoperative Bestrahlung. Sie wurden, da es noch keine einheitlichen Therapieschemata gab, unterschiedlich eingesetzt und so konnten je nach Tumorausdehnung, Heilungsraten bis zu 92 % erzielt werden (26). Die postoperativen Strahlendosen variierten zwischen 3000 und 5000 rad und die Act-D Dosis belief sich auf 10-15 mg/kg KG über 5 bis 7 Tage und das in mehreren Zyklen von definiertem Abstand.

Mit Hilfe der Chemotherapie, die bei vorhandenen Metastasen gezielt eingesetzt wurde, konnten die Überlebensraten entscheidend gesteigert werden. Farber schrieb dem Act-D die Fähigkeit der Prävention pulmonaler Metastasen und der möglichen Größenreduktion von Primärtumoren, zu (25). Gerade durch die Möglichkeit einer chemotherapeutischen Behandlung von - möglicherweise zum Zeitpunkt der Diagnose - noch okkulten Metastasen, ist die Prognose der Wilms Tumor Patienten deutlich verbessert worden. Die Chemotherapie ist somit in der heutigen Wilms Tumorbehandlung, zu einem unerläßlichen Faktor geworden.

2.7.1. Therapie heute im einzelnen: NWTs

1. Operation

Nephrektomie, postoperative stadiengerecht modifizierte Bestrahlung und Chemotherapie sind die drei Grundsäulen, auf denen die heutige Therapie des unilateralen Nephroblastoms fußt.

a) Chirurgisches Vorgehen bei der Operation (22; 52)

- 1) Großer transabdominaler Zugang, der auch eine Beurteilung der anderen Niere erlaubt; bei gleichzeitiger Operation von Lungenmetastasen, ist auch der thorakoabdominale Zweihöhlenschnitt indiziert.
- 2) Vor Mobilisierung des Primärtumors, Unterbindung der Gefäße der befallenen Niere.
- 3) Tumorzapfen in der V.cava inferior erfordern Cavatomie
- 4) Bei Bedarf en bloc Lymphdissektion von der Zwerchfellkuppe bis zur Gabelung der Aorta unter Mitnahme der Nebenniere und des retroperitonealen Bindegewebes.
- 5) Tumorsektion immer so radikal wie möglich unter Vermeidung von Tumorruptur bzw. Zellaussaat.

II. Bestrahlung

Erst ab Mitte der dreißiger Jahre wurde beim Wilms Tumor auch die Bestrahlung als Therapie eingesetzt (93).

Da der Wilms Tumor sehr strahlensensibel ist, ist man dazu übergegangen, besonders große und primär inoperable Tumoren präoperativ zu bestrahlen um das Operationsfeld zu verkleinern und intraoperative Rupturen zu vermeiden. Die postoperative Bestrahlung richtet sich nach dem Stadium.

Das Bestrahlungsfeld dehnt sich auf das Nierenbett, die gesamte Wirbelsäule in diesem Gebiet - zur Vermeidung asymmetrischer Wachstumsstörungen - und auf die Lymphknoten aus.

Die kontralaterale Niere sollte eine Strahlenbelastung von weniger als 1500 rad haben. Die Behandlung der Metastasen ist von deren Lage und Ausdehnung abhängig. Bei Lungenmetastasen werden ca. 1200 rad auf die gesamte Lunge appliziert. Lebermetastasen haben eine größere Strahlenresistenz und müssen daher mit höheren Strahledosen behandelt werden. Metastasen im Abdomen, im Gehirn oder Knochen werden je nach Lage und Ausdehnung individuell therapiert. Gravierende Nebenwirkungen wie Wirbelsäulen - und Brustkorbdeformierungen, Lungenfibrose, Strahlennephritis und sekundäre Malignome sind bekannt (52). Die zulässige Dosierung hängt vom Lebensalter ab (21) und soll auch in der Feldgröße auf das Notwendigste beschränkt werden. Bei der Dosierung der Radiotherapie muß die Erhöhung der Radiosensitivität bzw. Potenzierung der Strahlenwirkung durch Act-D berücksichtigt werden (17).

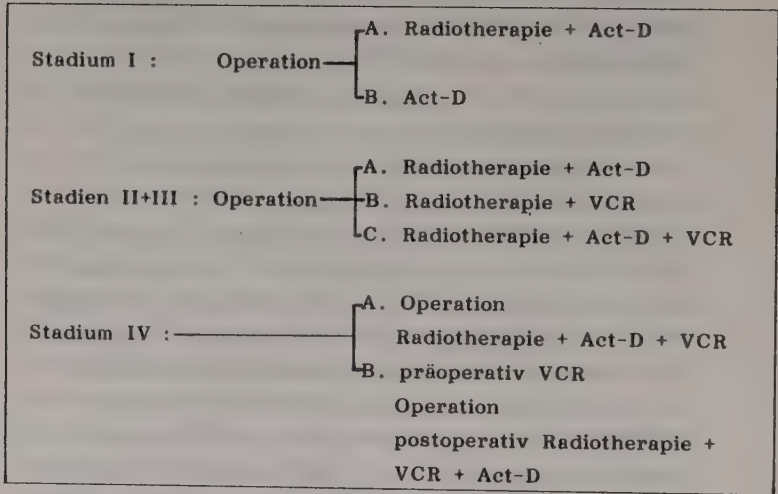
III. Chemotherapie

Die Behandlung der Wilms Tumoren konnte einen großen Fortschritt verbuchen, als der Effekt von Zytostatika (zuerst Act-D und VCR, später ADR) nachgewiesen werden konnte. Die Mono-Chemotherapie mit VCR oder Act-D erbrachte eine Überlebensrate bis zu 80 %.

Es zeigte sich, daß die kombinierte Gabe von Act-D und VCR zu wesentlich besseren Ergebnissen führt als die alleinige Gabe eines Medikamentes; dies v.a. in den Stadien II und III (d' Angio; 1976). In fortgeschrittenen Stadien (III und IV) ließ sich durch zusätzliche Anwendung von Adriblastin die Vollremissionsrate nach 2 Jahren von 53 % auf 77 % erhöhen (d' Angio; 1980). Die Häufigkeit sekundärer Fernmetastasen wurde durch die kombinierte Chemotherapie erheblich gesenkt (43). Gleichzeitig ergaben Ergebnisse der NWTs-II, daß Patienten mit ungünstigem histologischem Bild des Tumors eine wesentlich bessere Prognose haben, wenn eine 3-fach Chemotherapie durchgeführt wird (21). Die NWTs-III beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob die Überlebenszeit dieser Patienten oder Stadium IV Patienten, nicht durch eine 4-fach Chemotherapie mit Actinomycin-D, Vincristin, Adriblastin und Cyclophosphamid verlängert werden kann (37).

Im folgenden werden die Therapiepläne der großen amerikanischen Studien (NWTs) einzeln vorgestellt (18).

Darstellung des Behandlungsschemas bei NWTs I (1969)



Dosierung:

Act-D : 15 mg/kg KG; 5 Tage lang postoperativ, dann
in Abständen von 6 Wochen, 3,7,9,12,15 Monaten
VCR: 1,5 mg/m²; 1 mal wöchentlich postoperativ
über 8 Wochen, dann jeweils 2 Dosen an 4
Tagen in 3-monatigen Abständen bis 15 Monate
Werden Act-D und VCR kombiniert gegeben, fällt die erste VCR
Dosis weg

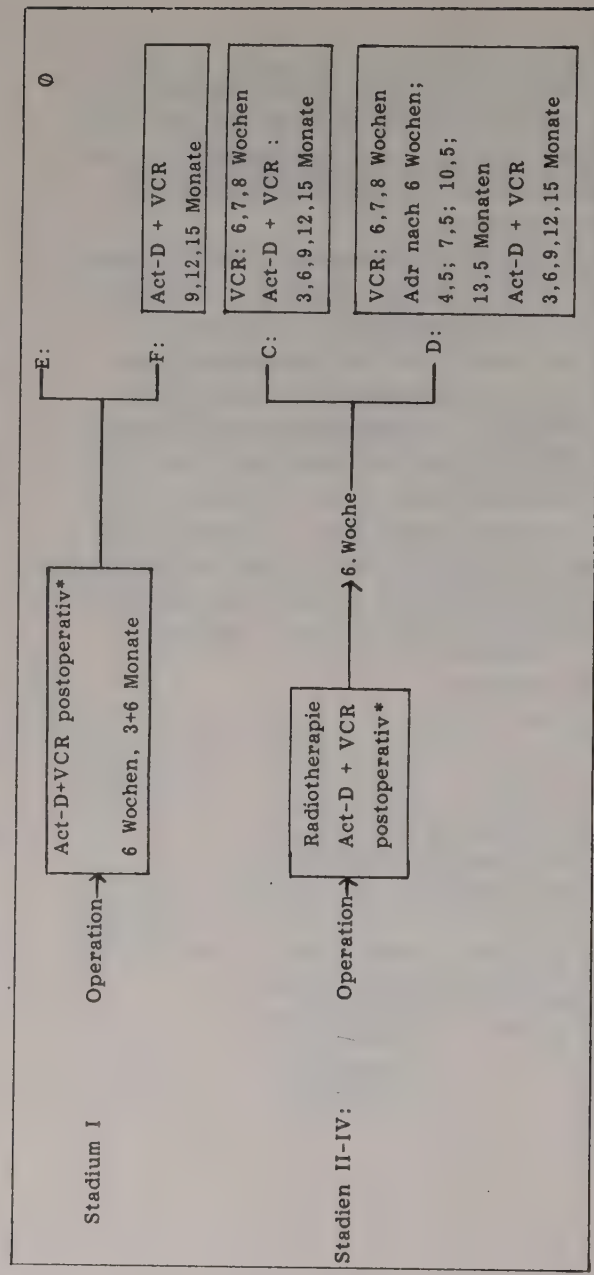
Radiotherapie: Beginn binnen 2 Tage postoperativ
wöchentliche Rate zwischen 750-1200 rad
Tumorgesamtdosis altersentsprechend:

Alter des Kindes	Tumordosis
0 -18 Monate	1800-2400 rad
19-30 Monate	2400-3000 rad
31-40 Monate	3000-3500 rad
älter als 40 Monate	3500-4000 rad

Bei Stadium I und II Patienten wurde die Feldgröße nach Maßgabe des präoperativen Urogramms gewählt und bis zu einer Gesamtdosis von 3000 - 4000 rad bestrahlt. Bei Stadium III Patienten wurde das gesamte Abdomen in den Strahlengang miteinbezogen (18).

Die gesunde Niere wurde so abgeschirmt, daß die Gesamtdosis 1500 rad nicht überschritt. Auch die Leber wurde abgeschirmt, um eine Strahlendosis von 2500 rad in 3 Wochen nicht zu überschreiten. Bei Leberteilbefall wurden 3000 rad in 4 Wochen gegeben und ähnliche Dosen bei Gehirn-, Knochen-, Lymphknoten- und anderem Organbefall. Bei Lungenmetastasen wurden die Lungen von allen Seiten, einschließlich des Apex und des gesamten Zwerchfells - Schultern ausgenommen - mit einer Gesamtdosis von 1400 rad gleichzeitig in 2 Wochen mitbestrahlt (37a). Zusätzlich wurde eine sichtbare Tumormasse in kleinen Feldern bis zu einer Gesamtdosis von 3000 - 4000 rad bestrahlt.

Darstellung des Behandlungsschemas bei NWTs II (1974) (21)



* intraoperativ : Tag 1: Act-D 15 mcg/kg KG/ die x 5

VCR 1,5 mg/ m² an Tagen 7,14,21,28,35

Adr=Adriamycin : 60 mg/m²

Act-D + VCR : 5 Tage Act-D mit VCR am 1. und 5. Tag

Radiotherapie wie bei NWTs I, tägliche Dosis von 200 rad

Die Buchstaben, E,F,C und D stehen dabei als Abkürzungen für das jeweilige Behandlungsschema der einzelnen Stadien

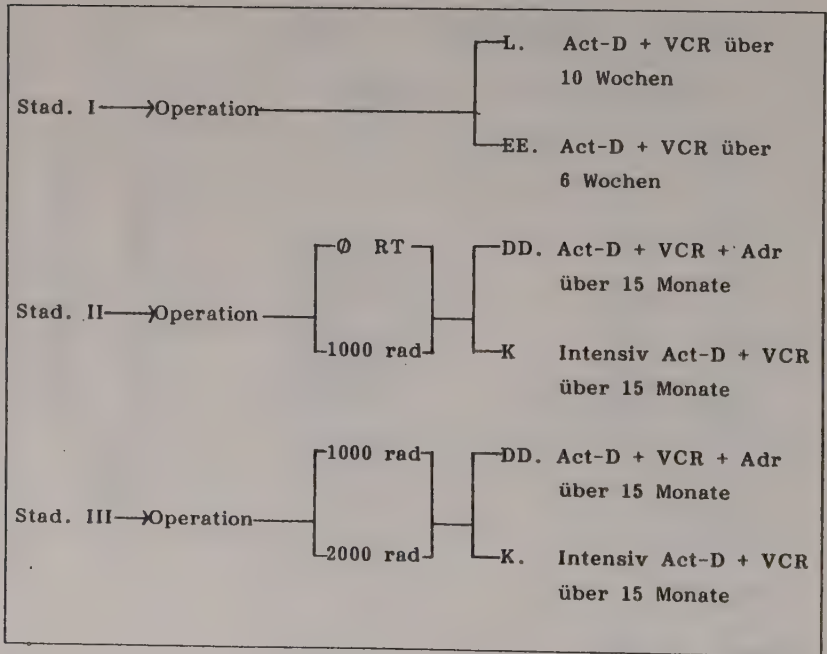
Stadium IV zusätzlich Metastasenbestrahlung:

- Lunge : gesamter Thorax mit 1200 rad
Ursprünglich wurde die Lunge mit 1400 rad bestrahlt. Bei 10 % der Patienten, die eine kombinierte Chemo - und Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 1400 rad bekommen hatten, traten jedoch Lungenfunktionsstörungen auf, sodaß die Gesamtdosis von 1400 rad auf 1200 rad herabgesetzt wurde (21).
- Leber : 3000 rad in 3 1/2 - 4 Wochen
- Gehirn und Knochen : 3000 rad

Darstellung des Behandlungsschemas bei NWTs III (1979) (7;21)

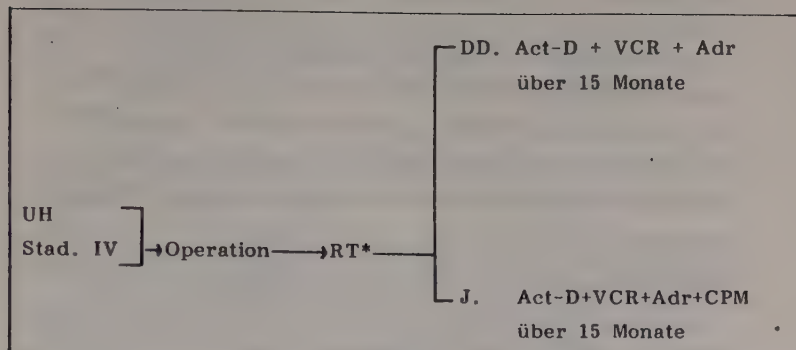
Erstmalig wird hier das ungünstige histologische Bild des Tumors (= UH) in die Stadieneinteilung miteinbezogen, d.h. alle Patienten mit ungünstiger Histologie werden wie Stadium IV behandelt.

GH (= günstiges histologisches Bild des Tumors)



UH und Stadium IV:

=====



* RT = Radiotherapie: UH-Patienten aller Stadien werden
- wie in NWTS II - altersgerecht
bestrahlt

GH-Patienten Stad. IV bekommen 2000 rad

- L. = Dosis sh.NWTS II Seite 38
- EE. = Dosis sh NWTS II Seite 38
- K. = Act-D Dosen alle 9 Wochen mit 6 wöchentlichen
VCR Dosen dazwischen (Dosis sh.NWTS II)
- DD. = Act-D und VCR Dosen alternieren alle 6 Wochen
mit Adr (= Adriblastin) Dosen (20mg/m² x 3 Tage)
- J. = wie DD, nur daß CPM (= Cyclophosphamid;
10 mg/kg x 3 Tage) und VCR alle 6 Wochen mit
Act-D oder Adr Dosen gegeben werden; Beginn
in der 6. Woche

Alle Therapiepläne beinhalten Act-Dosen am Tag 0, mit
10 wöchentlichen VCR Dosen, die am Tag 7 beginnen.
Therapiepläne mit Adriblastin beginnen mit Adr in der
6. Woche.

In allen 3 NWTS - Studien verlangt die Tumorbehandlung im Stadium V ein individuelles Vorgehen. Gegenwärtig erscheint es sinnvoll, unilateral zu nephrektomieren und kontralateral zu heminephrektomieren, auf der ersteren Seite mit 2000 - 2500 rad und auf der Seite mit dem normalen Restnierengewebe mit 1200 - 1400 rad in 2 Wochen nachzubestrahlen (41). Zusätzlich erfolgt kombinierte Chemotherapie wie in Stadium II oder III (36).

Neben diesen Behandlungsmöglichkeiten gibt es auch die bilaterale Nephrektomie und Transplantation einer allogenen Niere. Nachteile sind das erhöhte Operationsrisiko und die Notwendigkeit der Immunsuppression (52).

Vorläufige Berichte von Ergebnissen der NWTS - III ergaben keine signifikanten Unterschiede in den randomisierten Therapieplänen (69). Die 2 - Jahres RFS betrug in den Stadien I bis III : 90 %, 88 % und 80 %. Patienten mit Stadium IV und UH hatten eine 2 - Jahres - RFS von nur 63 %. Die 4 - fach - Chemotherapie hat sich bewährt, während Tumoren mit UH eine noch höhere Bestrahlungsdosis erhalten sollten (19; 69). Gleichzeitig steht fest, daß Bestrahlungsdosen auf das Tumorbett bei GH-Patienten, 2000 rad nicht überschreiten brauchen und sogar geringere Dosen ausreichen.

2.8. Spätfolgen

Wie bei jeder zytostatischen bzw. Strahlentherapie kann es auch beim Wilms Tumor zu Spätfolgen der Therapie kommen.

Besonders häufig treten Wachstumsstörungen am Skelett wie Skoliose, Kyphose, Asymmetrien des Beckengürtels und des Thorax und Weichteildefekte auf (68; 77). Sie sind besonders als Folgen der Bestrahlung zu sehen, die durch Zytostatika sogar noch verstärkt werden können (36). Bei Patienten, die Adriblastin als Chemotherapeutikum bekommen haben, kann es in seltenen Fällen zu fibrinoiden Herzmuskelnekrosen kommen, die zur Kardiomyopathie führen können (39), die unter Umständen tödlich verlaufen kann. Störungen am peripheren Nervensystem, im Sinne einer Polyneuropathie, sind besonders auf VCR zurückzuführen (94). Infolge der Immunsuppression kann es nach einer Wilms Tumor Behandlung in bis zu 10 % der Fälle eine HB_s - Ag - Positivität geben. Die Hepatitiden weisen oftmals andere Symptome auf als beim nicht immunsupprimierten HB_s - Ag - Träger (40). Endokrinologische Veränderungen nach Strahlentherapie betreffen vor allem das Ovar (36). Zumindest ein Ovar sollte aus dem Strahlenfeld ausgespart werden.

Besonders schwerwiegend sind Zweittumoren, die nach einer Wilms Tumor Behandlung auftreten können. Renales, papilläres Adenocarcinom (12), osteogenes extraskelettales Sarkom (8), Hepatom, Neurofibrosarkom, Mesotheliom (36; 58), akute myeloische Leukämie und Schilddrüsenkarzinom sind beobachtet worden (36). Sowohl Bestrahlung, als auch Chemotherapie können zur Entstehung dieser Tumoren beitragen.

2.9. Prognose

Durch die kombinierte Therapie beim Wilms Tumor, ließen sich in den letzten 20 Jahren die Prognosen deutlich verbessern. Während alleinige Nephrektomie zu Beginn des 20. Jahrhunderts eine Heilung von 15 % (1914-1930) bzw. 32 % (1931-1939) erbrachte, konnte die Heilung ab Einführung der postoperativen Radiotherapie im Jahre 1940 und der Chemotherapie im Jahre 1959 bis auf 80 % gesteigert werden (52; 71). Kinder mit einem günstigeren Tumorstadium hatten deutlich bessere Überlebenschancen. Nach Einführung der NWTs (1969), mit Zielsetzung einer optimierten Therapie, wurden im Stadium I sogar Heilungsraten von über 90 % erzielt (21).

Derartige Erfolge sind jedoch nur an großen Zentren möglich, wo die Kinder entsprechend behandelt werden können. Voraussetzung ist die frühzeitige Erkennung des Tumors und die rasche Einweisung in eine Spezialklinik. Autoren berichten, daß viele Kinder, die bereits außerhalb eines Tumorzentrums behandelt worden waren, pulmonale Metastasen entwickelt hatten und seltener geheilt werden konnten (95). Für die Prognose ist auch bedeutsam, daß die Kinder postoperativ und posttherapeutisch ständig kontrolliert werden. Dazu gehören viertel - bis halbjährliche Röntgen-Thorax-Aufnahmen und Laboruntersuchungen wie Urinstatus, Kreatinin und BKS (91).

In den letzten Jahren hat sich herausgestellt, daß nicht nur Stadium und Therapie prognostische Bedeutung haben, sondern v.a. auch das histologische Bild des Tumors,

Lymphknotenmetastasen und Gewicht des Tumors (13). Ein Tumorgewicht über 250 g und Lymphknotenmetastasen lassen die Letalität signifikant steigen (13). Bei einem Tumorgewicht unter 250 g beträgt die Letalität 6 %, bei 1000 g und mehr steigt sie bis auf 17 %. Noch gravierender ist der regionale Lymphknotenbefall, mit einer Letalitätsrate von 31 % im Gegensatz zu 11 % bei nicht befallenen Lymphknoten.

Am stärksten beeinflußt jedoch das feingewebliche Bild des Tumors die Prognose der Patienten. Während GH - Patienten nur eine Letalität von 9 % haben, beträgt sie bei UH - Patienten 36 % (fokale Anaplasie), 64 % (renales Sarkom) und 80 % (diffuse Anaplasie), (13). Obwohl die anaplastischen und sarkomatösen Veränderungen nur 11,5 % aller Tumoren ausmachen, bedingen sie doch 51,9 % aller tumorverursachten Todesfälle (4).

Ausgehend von diesen Ergebnissen werden in der NWTs - III Studie, alle UH - Patienten wie im Stadium IV behandelt und der regionale Lymphknotenbefall dem Stadium III zugewiesen. Während man bemüht ist, diese Risikofaktoren therapeutisch aggressiv anzugehen, ist man bestrebt, die Therapie in prognostisch günstigen Fällen, so risikofrei und gering wie möglich zu halten. Nur so gelingt es, einerseits Spätschäden zu vermeiden und andererseits die Überlebensraten doch zu verbessern.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Histologische Verteilung in Abhängigkeit vom Stadium bei NWTs-II und eigenem Patientengut

Das feingewebliche Bild des Tumors soll in Abhängigkeit vom Stadium dargelegt werden, um mögliche Verteilungsmuster zwischen den einzelnen Stadien aufzuzeigen.

NWTs II (1974 - 1978) (21):

Stadium	Therapie	n	Histologie GH	Histologie UH
I	E	88	81	7
	F	91	86	5
II	C	84	75	9
	D	79	70	9
III	C	53	44	9
	D	51	40	11
IV	C	22	18	4
	D	27	26	1
Total		495	440	55

Tabelle 1: Darstellung des histologischen Bildes in Abhängigkeit vom Stadium bei NWTs II

Es scheint, daß die Anzahl der UH - Patienten mit steigendem Stadium etwas zunimmt. Daraus ergibt sich, daß UH auch das Stadium des Tumors mitbestimmt, indem eben UH-Patienten öfter und früher metastasieren, so daß sie sich bei Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenem Stadium befinden.

Für das eigene Patientengut gilt:

Stadium	n	Histologie GH	Histologie UH
I	17	14	3
II	11	11	0
III	10	9	1
IV	8	7	1
V	1	1	1
Total	47	42	6

Tabelle 2: Darstellung des feingeweblichen Bildes des Tumors in Abhängigkeit vom Stadium beim eigenen Patientengut

Die Unterteilung zeigt, daß hier die UH nicht mit steigendem Stadium zunimmt, sondern eher abnimmt. Man muß jedoch davon ausgehen, daß bei einem derart kleinen Patientengut, das Vorkommen der UH in den einzelnen Stadien eher zufällig ist und mit großen Studien nicht verglichen werden kann.

440 Patienten von insgesamt 495 Patienten der NWTS II hatten ein günstiges feingewebliches Tumorbild (GH = 88,9%). Im Gegensatz dazu gab es 55 Patienten mit ungünstigem feingeweblichen Bild des Tumors (UH = 11,1%) (21).

Am eigenen Krankengut waren in der Zeit von 1970-1983 von 47 Patienten 42 Patienten mit GH (= 89 %) und 6 Patienten mit UH (= 11 %) zu verzeichnen, wobei ein Patient einen bilateralen Tumor hatte, der feingeweblich auf der einen Seite der GH und auf der anderen Seite der UH zuzuordnen ist. Was die Gesamtanzahl des Auftretens von GH und UH betrifft, so stimmen NWTS II und eigenes Patientengut überein.

3.2. Feingewebliches Bild des Tumors und Therapie
in Bezug auf die 2 - Jahres RFS und 2 Jahres
Überlebenszeit bei NWTs-II und retrospektiv NWTs-I

Dargestellt wird die Prognose in Abhängigkeit vom feingeweblichen Tumorbild bei NWTs - I (20):

Feingewebl. Bild des Tumors	n	2-Jahres RFS = rezidivfreies Überleben	2-Jahres Überleben
GH	378/ 89%	305 / 80,7%	338 / 89%
UH	49/ 11%	14/ 29%	19 / 39%
Total :	427	319	357

Tabelle 3 : Darstellung der Prognose in Bezug auf das
histologische Tumorbild (NWTs - I)

Es wird deutlich, daß das Überleben von Patienten mit UH signifikant niedriger ist, als das der GH-Patienten. Gleichzeitig treten in der UH - Gruppe wesentlich mehr Rezidive auf.

Einfluß der Therapie in Bezug auf die Prognose bei den GH und UH Patienten in NWTS - I (4).

Histologisches Bild	Stadium		Therapie		II - III C		IV A	
	I A	I B	II - III A	II - III B	II - III C	IV A	IV A	IV A
GH								
Total	72	75	52	35	101	43		
RFS	61	61	36	27	87	33		
⚔ tumorbedingt	1	4	6	1	7	7		
UH : Anaplasie								
Total	4	2	7	2	8	2		
RFS	3	1	1	0	4	0		
⚔ tumorbedingt	1	0	5	2	4	2		
UH : Sarkoma								
Total	2	1	7	5	9	0		
RFS	2	0	0	0	3	0		
⚔ tumorbedingt	0	0	4	5	5	0		

Tabelle 4 : Zusammenhang zwischen Therapie und Prognose in Abhängigkeit vom feingeweblichen Bild des Tumors

Während bei den GH - Patienten die einzelnen Therapie-schemata - in den verschiedenen Stadien - prognostisch eine deutliche Verbesserung erzielen, hat bei Patienten mit anaplastisch oder sarkomatös entarteten Tumoren weder die Einfach - noch die Zweifachchemotherapie einen wesentlichen Einfluß auf die Prognose gehabt, bzw. hat diese Art von Tumoren schlecht auf die Therapie angesprochen.

NWTS - II : Prognose in Abhängigkeit vom histologischen Typ (21; 37).

Histologischer Typ	n	2-Jahres RFS	2-Jahres Überleben
GH	421 / 88,1%	345 / 82%	383 / 91%
UH	57 / 11,9%	19 / 34%	31 / 55%
Total :	478	364	64

Tabelle 5 : Zusammenhang zwischen Prognose und feingeweblichem Bild des Tumors (NWTS - II)

Von den 57 UH - Patienten hatten 31 sarkomatöse Elemente, 6 diffuse Anaplasie und 20 fokale Anaplasie. Wie bei NWTS - I sind auch hier die Unterschiede zwischen GH und UH - Patienten signifikant, doch werden jetzt bei der UH - Gruppe deutlich höhere 2 - Jahresüberlebensraten erzielt. Diese prognostische Verbesserung ist vermutlich auf die modifizierte Therapie bei NWTS - II zurückzuführen.

Tabelle 6 : Prognose, abhängig von Therapie und histologischem Bild bei NWTs - II (21)

Histologischer Typ	Stadium und Therapie		
GH :	I	II/III Schema C	II/III Schema D
Total	174	121	111
2-Jahres RFS	163 (94%)	88 (73%)	100 (90%)
2-Jahres Überleben	172 (99%)	109 (90%)	100 (90%)
UH :			
Total	14	16	19
2-Jahres RFS	5 (36%)	6 (35%)	8 (40%)
2-Jahres Überleben	7 (50%)	7 (45%)	14 (76%)

Stadium II und III Patienten werden aufgrund ihrer nicht signifikanten Unterschiede in 2 - Jahres RFS (78% gegenüber 70 %) und 2 - Jahres Überleben (90% gegenüber 84%) in den Auswertungstabellen zusammengefaßt (37).

Vergleicht man die Schemen C und D miteinander, wird deutlich, daß UH - Patienten mit der Therapie D eine signifikant höhere Überlebensrate haben als bei Therapie C.

Somit gilt, daß die verbesserte Überlebensrate der UH - Patienten in NWTs - II, auf die verbesserte Therapie D zurückzuführen ist. Demgegenüber bleiben die Überlebensraten der GH - Patienten in beiden Therapieschemen gleich hoch, lediglich die 2 - Jahres RFS steigt bei Schema D.

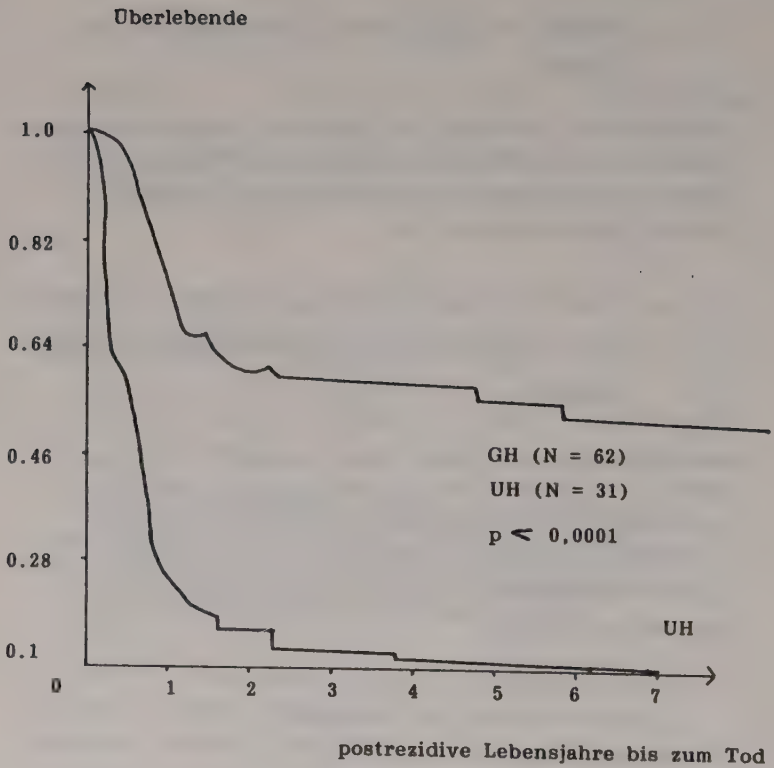
3.2.1. Einfluß des histologischen Tumorbildes auf das Stadium

Zwischen dem Vorkommen von Anaplasie, sarkomatöser Komponente und Tumorausdehnung, besteht keine strenge Korrelation. Beide Tumorarten sind bezüglich der Rezidivprophylaxe therapierefaktär (4).

3.3. Rezidivpatienten und deren postrezidive Überlebenszeit in Abhängigkeit vom feingeweblichen Bild des Tumors

Bei 93 Patienten mit Wilms Tumor (Stadium I - III) aus NWTs - I wurden die Tumoren mikroskopisch untersucht (83). Bei 62 der 93 Patienten lautete das histologische Tumorbild GH und bei 31 Patienten UH. GH - Patienten hatten signifikant höhere postrezidive Überlebenschancen als die UH - Gruppe.

Abb. 1 zeigt die postrezidive Überlebensrate in Bezug auf
das feingewebliche Bild des Tumors



Im Stadium IV verhielt es sich ähnlich : 37/57 -GH -
Patienten gegenüber 1/9 UH - Patienten ($p \leq 0,01$)

Berücksichtigt man das Alter der Patienten, so stellt sich heraus, daß von 12 Rezidivpatienten - in NWTS - I - die jünger als 24 Monate bei Diagnosestellung waren und deren Tumor mikroskopisch untersucht war, 8 Patienten UH (67%) hatten (83). In älteren Patientengruppen waren es nur noch 23 Patienten (40%) mit UH, aus insgesamt 58 Patienten.

Auch haben bei NWTS - I jüngere Patienten in den Stadien I - III nach einem Rezidiv schlechtere Überlebenschancen als ältere Patienten (83).

Feingewebliches Bild des Tumors	Alter (Monate)	% Überleben $\pm$		Total
GH	0 - 23	1 (25%)	3	4
	> 24	33 (57%)	25	58
UH	0 - 23	1 (12,5%)	7	8
	> 24	3 (13%)	20	23

Tabelle 7 : Postrezidive Überlebensrate unter Berücksichtigung des mikroskopischen Bildes des Tumors und Alters bei Diagnosestellung

In NWTS - I traten, in den Stadien I - III, 97 % aller Rezidive in den ersten 2 Jahren nach der Operation auf (83). Bereits nach 3 Monaten hatten 11 % der Patienten ein Rezidiv, nach 6 Monaten waren es 46 %, nach 9 Monaten 67 % der Patienten. Etwa 25 % der Rezidive traten nach dem ersten postoperativen Jahr auf und weniger als 3 % der Rezidive nach dem 2. Jahr.

Der durchschnittliche Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs war bei GH - Patienten signifikant später (336 Tage $\pm$ 33) als bei UH - Patienten (187 Tage $\pm$ 29) (83).

Darüberhinaus kommt es bei Patienten mit UH häufiger zu Rezidiven als bei Patienten mit GH. Bei NWTs - I ergab sich dabei folgendes (13) :

Histolog. Tumorbild	n	Rezidiv: Abdomen	Fernmeta- stasen v. a. Lunge	Gesamt- metasta- sierung	
GH :	352	8 %	12,8 %	20,8 %	9,1 %
UH : Renales Sarkom	22	18.2 %	54.5 %	72,7 %	63,6 %
Diffuse Anaplasie	10	50 %	40 %	90 %	80 %
fokale Anaplasie	14	14,3 %	28.6 %	42,9 %	35,7 %

Tabelle 8 : Zusammenhang zwischen histologischem Tumorbild und Prognose unter Einbeziehung der Rezidiv- und Metastasierungslokalisation und der Letalität.

In der Tabelle kommen höhere Rezidivrate und Letalität der Patienten mit UH klar zum Ausdruck.

Es ist demnach ungeheuer wichtig, UH - Patienten eine aggressive Therapie zukommen zu lassen, denn die verbesserten Prognosen des Schema D in NWTS - II haben bewiesen, daß aggressive Therapie das Überleben dieser UH- Patienten erhöht (21). Siehe Tabelle 6, Seite 52.

3.4. Histologisches Tumorbild und Lymphknotenstatus

Sowohl für die UH als auch für die GH zeigte sich, daß Lymphknotenmetastasen die 2 - Jahres RFS beträchtlich beeinflussen. Sie beträgt bei befallenen Lymphknoten 53,7 % gegenüber 82,2 % ohne Lymphknotenbeteiligung (21; 37). Daran zeigt sich, daß neben dem histologischen Bild, auch der Lymphknotenstatus eine erhebliche Rolle bei der Prognose des Wilms Tumors spielt. Von 449 Patienten der NWTS - II hatten 83 Patienten (~ 18 %) befallene regionale Lymphknoten (21).

Die 'Internationale Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie', kurz SIOP, ließ die Lymphknoten von 300 Patienten mit Wilms Tumor, aus den Stadien I - III mikroskopisch untersuchen (55). In 15 % (= 45 Patienten) waren die regionalen Lymphknoten befallen. Lokale Tumorausdehnungen, Lymphknotenbefall und Tumorstadium korrelierten derart miteinander, daß bei 15 % der Patienten aus Stadium II und 30 % aus Stadium III ein Lymphknotenbefall mikroskopisch nachgewiesen werden konnte.

2 - Jahres RFS und 2 - Jahres Überleben waren bei den 45 Patienten mit befallenen Lymphknoten und den 255 ohne Lymphknotenbefall signifikant unterschiedlich: 27 % und 47 % gegenüber 67 % und 79 % (55).

Daraus resultiert, daß eine Kombination von UH und Lymphknotenbefall die Prognose des Wilms Tumors erheblich verschlechtert. Breslow gibt in einer Studie, basierend auf 302 Patienten, folgende Rezidivwahrscheinlichkeiten an (41):

UH mit Lymphknotenbefall -- Rezidivwahrscheinlichkeit
100 %

UH ohne Lymphknotenbefall -- Rezidivwahrscheinlichkeit
52 %

NWTS - III zog aus diesen Ergebnissen die Konsequenz und nahm deshalb eine Änderung der Stadieneinteilung, das sog. 'Staging' (37), vor:

Fortan werden alle Patienten mit Lymphknotenmetastasen dem Stadium III zugeordnet, im Gegensatz zu NWTS I und II, wo diese Patienten dem Stadium II zugerechnet wurden.

4. Eigenes Patientengut

4.1. Häufigkeit pro Jahr

Im untersuchten Patientengut sind 3 verschiedene Abschnitte zu unterscheiden, die je nach Therapie in A (1970 - 1977), B (1978 - 1981) und C (1982 - 1983) eingeteilt werden.

Die Häufigkeit der jährlich aufgetretenen Fälle betrug demnach für:

A:	1970	71	72	73	74	75	76	77	n = 31
n	2	4	8	3	6	4	2	2	

B:	1978	79	80	81	n = 10
n	0	2	3	5	

C:	1982	83	n = 6
n	4	2	

Tabelle 9 : Häufigkeit des Auftretens des Wilms Tumor pro Jahr im eigenen Patientengut

Insgesamt waren es 47 Patienten, davon 1 Patient mit bilateralem Tumor. Die Anzahl der jährlich aufgetretenen Fälle war bei A = 3,9 , bei B = 2,5 und bei C = 3,0.

Von den Patienten aus Abschnitt A wurden 2 auswärts operiert und erst später an unserer Klinik reoperiert. In Abschnitt B war dies bei einem Patienten der Fall.

Die Zeitabschnitte A, B und C entsprechen verschiedenen Therapieformen, die später noch erläutert werden.

Seitenverteilung

Von den 46 Patienten hatten 25 den Tumor in der rechten Niere und 21 in der linken Niere. Der 47. Patient hatte einen bilateralen Tumor.

Wie in der NWTs (14; 73), so ist auch am eigenen Patientengut die Seitenverteilung fast ausgewogen.

Geschlechtsverteilung

Es handelt sich im eigenen Patientengut um 21 männliche und 26 weibliche Patienten.

Alter bei Diagnose

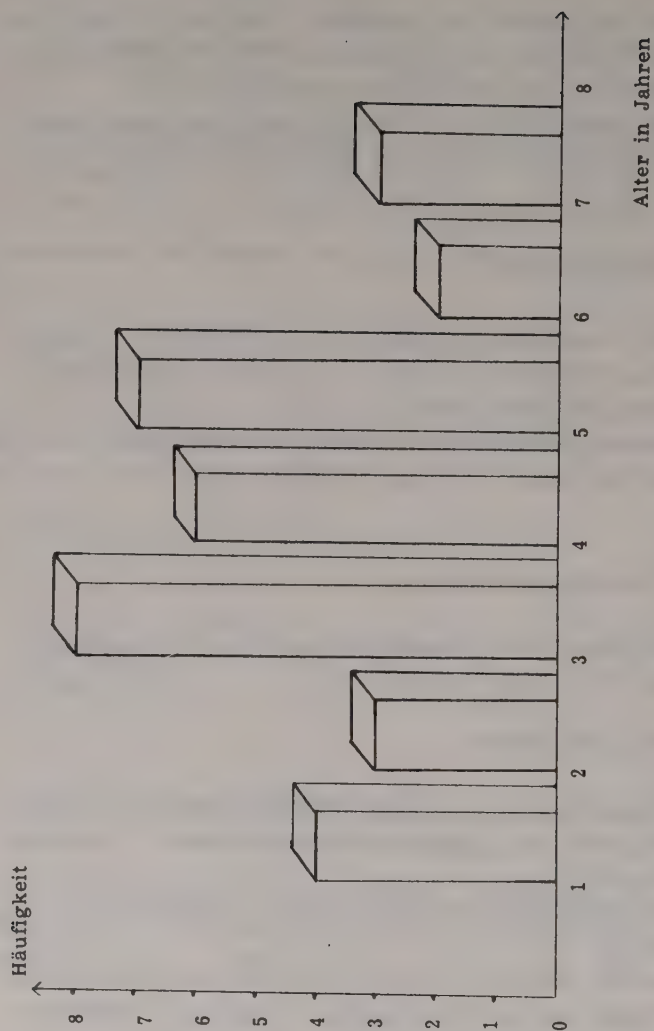
Von den Patienten aus den Jahren 1970 bis 1978 war der jüngste Patient 20 Monate alt und der älteste 8 Jahre und 9 Monate alt.

Der Altersdurchschnitt lag bei den 31 Patienten bei 4,4 Jahren.

Bei den Patienten ab 1978 bis 1983 war der jüngste Patient 1 Jahr und der älteste Patient 10 Jahre und 8 Monate alt. Das Durchschnittsalter lag bei 4,7 Jahren.

In ca. 19 % der Fälle trat der Tumor vor dem 2. Lebensjahr auf, in rund 62 % zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr und in etwa 19 % nach dem 5. Lebensjahr. Der Häufigkeitsgipfel liegt in unserem Patientengut zwischen 2 und 6 Jahren.

Abb. 2: Häufigkeit des Auftretens abhängig vom Alter bei Diagnosestellung



Stadium bei Diagnose

Die Stadieneinteilung erfolgte nach den Richtlinien der
NWTs I / II (18; 20)

Zeitabschnitt	Stadium I	II	III	IV	V
A	10	6	7	8	0
B	1	5	1	0	1
C	6	0	2	0	0
Total	17	11	10	8	1

Tabelle 10 : Verteilung der Stadien bei Diagnose in den
Zeitabschnitten A, B, C.

Insgesamt nimmt die Zahl der Patienten in den Stadien
I - IV kontinuierlich ab.

Von 6 Patienten, deren Stadium sich durch Fernmetastasen drastisch verschlechterte, verstarben 5 Patienten. Im Zeitabschnitt A waren es 4 Patienten. 3 von ihnen wechselten von Stadium III nach Stadium IV und einer von Stadium II nach Stadium IV. Letzterer Patient lebt heute noch.

Im Zeitabschnitt B wechselte 1 Patient von Stadium I nach Stadium IV, ein zweiter von Stadium II nach Stadium IV. Beide Patienten verstarben.

4.2. Stadium und Therapie an der Dr. von Hauner' schen
Kinderklinik ab 1970

Im Zeitraum der von 1970 - 1983 untersuchten Patienten, gab es in den Zeitabschnitten A, B und C 3 verschiedene Therapieformen.

A: Von 1970 bis September 1977 wurde das von Pinkel-Lampert entwickelte Schema systematisch angewandt (61). 28 der in dieser Arbeit untersuchten Kinder wurden danach therapiert.

Stadium	Therapie
I A	Nur Exstirpation
I B	Patienten unter 1 Jahr keine Chemotherapie über ein Jahr alt: wöchentlich Act-D + VCR 6 Wochen lang und 2000-3000 rad auf Nierenlager
II A, B	Wöchentlich Act-D + VCR 6 Wochen lang, dann VCR 3 Monate alle 14 Tage, dann wieder wöchentlich Act-D + VCR 6 Wochen lang; Gesamtdauer Chemotherapie 6 Monate; 2000-3000 rad auf Nierenlager (größeres Strahlenfeld)
II C	Dauer der Chemotherapie 1 Jahr, Schema s.o. 2000-3000 rad auf gesamtes Abdomen (ohne gesunde Niere und Becken bei Mädchen)
III	wie II C
IV	wie II C + Bestrahlung der Lunge 1250 rad

Dosierung:

Act-D = Actinomycin D (=Lyovac^R) 0,4 mg/m² i.v.
wöchentlich 6 Wochen

VCR = Vincristin (=Vincristin^R) 1,5 mg/m² i.v.
Individuelle Dosierung nach Blutbild und
Nebenwirkungen

Tabelle 12 a : Therapieschema nach Pinkel-Lampert (1970-77) (49)

B : Von September 1977 bis September 1981 wurden 9 Patienten nach dem modifizierten NWTs - I Schema behandelt (49) :

Stadium	Therapie
I	a) Patienten unter 2 Jahre: Nephrektomie keine Bestrahlung, Chemotherapie s.u.
	b) Patienten über 2 Jahre: Nephrektomie, Bestrahlung des Tumorbettes, Chemotherapie
II	Nephrektomie, Bestrahlung des Tumorbettes, Chemotherapie
III	Nephrektomie, Bestrahlung des gesamten Abdomens bei Tumorrupturn oder peritonealer Aussaat; sonst Bestrahlung wie I und II unter Einschluß der befallenen Strukturen, Chemotherapie
IV	Nephrektomie, Bestrahlung des Tumorbettes bei unvollständiger Tumorsektion und gleichzei- tiger Lungenbestrahlung bei Lungenmetastasen, die auf Bestrahlung nicht ansprechen und die operabel sind, Resektion, Chemotherapie
V	Je nach Befall der Nieren individuelles Vorge- hen bzgl. Operation und Bestrahlung. Chemotherapie

Schema der Chemotherapie, Dauer 1 Jahr

Vincristin (VCR) 1,5 mg/m² /i.v./wchtl.x 6

Actinomycin D (Act-D) 0,4 mg/m² /i.v./wchtl. x 6

- 2 Wochen Pause -

Vincristin 1,5 mg/m² /i.v./14 Tage x 4

- 2 Wochen Pause -

VCR + Act-D wie oben u.s.w.

Tabelle 12 b: Therapieschema modifiziert nach NWTs - I
(September 1977 - September 1981)

VCR	1,5 mg /m ² /i.v. / wchtl. x 6	
Act-D	0,4 mg /m ² /i.v. / wchtl. x 6	
-	14 Tage Pause	-
VCR	1,5 mg /m ² /i.v. / 2 Wochen x 2	
Adriblastin	40 mg /m ² /i.v. / 2 Wochen x 2	
-	14 Tage Pause	-
weiter wie oben; Dauer 1 Jahr		

Tabelle 12 c : Behandlung bei Risikofällen (Metastasen, Rezidiv)

Radiotherapie

Beginn innerhalb von 3 Tagen postoperativ; wöchentlich
750 - 1200 rad nach folgender Altersmodifikation:

24	-	30 Monate	2400 - 3000 rad
31	-	40 Monate	3000 - 3500 rad
>		40 Monate	3500 - 4000 rad

Abschirmung der gesunden Niere bei 1500 rad.

Abschirmung der Leber derart, daß die Strahlendosis
2500 rad in 3 Wochen nicht überschreitet.

Bei Lungenmetastasen werden beide Lungen mit 1400 rad
in 2 Wochen bestrahlt. Zusätzlich wird sichtbare Tumor-
masse in kleinen Feldern bis zu einer Gesamtdosis von
3000 - 4000 rad bestrahlt.

Bei Leberteilbefall nach Möglichkeit Bestrahlung mit
3000 rad in 4 Wochen, evtl. Teilresektion der Leber.

Bei Schema A und B werden Risikofälle, die Metastasen
oder Rezidive aufweisen, vereinzelt zusätzlich mit
Adriblastin behandelt (50).

C: Ab November 1981 wurde dann das modifizierte NWTs -II Schema eingeführt (91), wonach 9 Patienten therapiert wurden*.

Stadium	Therapie
I	Nephrektomie, keine Bestrahlung, Chemotherapie mit Act-D + VCR über 6 Monate
II	Nephrektomie, Chemotherapie mit Act-D + VCR über 6 Monate; Bestrahlung bei Patienten nur > 2 Jahre
III	Nephrektomie, Chemotherapie mit Act-D + VCR + ADR über 1 Jahr; Bestrahlung des Tumorbettes unter Einfluß der befallenen Strukturen
IV	Nephrektomie, Bestrahlung des Tumorbettes bei unvollständiger Tumorsektion und gleichzeitige Lungenbestrahlung bei Lungenmetastasen. Bei solitären Metastasen, die auf Bestrahlung nicht ansprechen und die operabel sind, Resektion. Chemotherapie mit Act-D + VCR + ADR über 1 Jahr
V	Je nach Befall der Nieren individuelles Vorgehen bzgl. Operation und Bestrahlung. Chemotherapie mit Act-D + VCR + ADR über 1 Jahr

Tabelle 12 d : Therapieschema modifiziert nach NWTs -II
(ab November 1981)

Stadien II - IV histologisch ungünstiger Tumortyp:

Nephrektomie, Bestrahlung, Chemotherapie mit Act-D+
VCR + ADR über 1 Jahr

Chemotherapie :

Typ I VCR + Act-D wie in Schema B

Typ II VCR + Act-D + ADR (Adriblastin) wie bei
Risikofällen in Schema A und B

Radiotherapie :

wie bei NWTs - I (18)

Aus dem Patientengut der Klinik wurde nur ein einziger Patient gemäß NWTs - III behandelt. Der Tumor war histologisch ein Stromatyp mit sarkomatösen und geringen, fokalen anaplastischen Herden. Die Operation erfolgte Ende Januar 1982. Der Tumor war als Stadium I eingestuft. Postoperativ erhielt der Patient 3600 rad auf das linke Abdomen. Chemotherapeutisch wurde Act-D, VCR und ADR über 1 Jahr appliziert. Dem Patienten geht es sehr gut; bisher ist kein Rezidiv aufgetreten.

Alle übrigen 5 UH - Patienten wurden nur stadiengerecht, entsprechend dem jeweiligen Therapieschema behandelt. Zwei dieser Patienten hätten dem NWTs - III Schema bereits zugeführt werden können, da sie noch 1978 operiert wurden.

* In den Jahren 1980/81 wurden die Therapieschemen von NWTs - I und NWTs - II überlappend angewandt, denn bereits im Dezember 1980 und im Juli 1981 bekam je 1 Patient die Therapie nach NWTs - II, während im April 1981 5 Patienten und im September 1981 1 Patient noch nach NWTs - I therapiert wurden.

4.2.1. Stadium, UH und Therapie von Patienten der Kinderklinik

6. Patienten der v. Hauner'schen Kinderklinik hatten als Diagnose:
Wilms Tumor mit ungünstigem histologischem Zelltyp

Name	Geb.	OP	Stad.	Histologisches Tumorbild	Therapie	Überleben Stand 1984
B.A.	26.6.74	27.5.80	V	klass. Misch- typ mit deut- lich, diffuser Anaplasie	Nephrektomie; postoperati- ve ⚡ mit 400 rad 6 Monate Chemotherapie 1 VCR+Act-D 2 Wochen lang - 14 Tage Pause - 2 VCR über 7 Wochen - 14 Tage Pause - 1 über 6 Wochen Metastasen behandelt: Adriblastin 5 Tage Dacarbacin Dacarbacin x 5 Tage / 14 tg. x 3 ⚡ mit 1300 rad	† 27.11.80

Name	Geb.	Op.	Stad.	Histologisches Tumorbild	Therapie	Überleben Stand 1984
E.W.	9.6.76	25.1.82	I	Stromatyp geringe fokale Anaplasie, sarkomatöse Herde	Nephrektomie; postoperativ mit 3600 rad Chemotherapie 1 Jahr : 1 VCR-Act-D 6 Wochen - 14 Tage Pause - 2 VCR+ ADR /14 tg. x 3 - 14 Tage Pause - u. s. w. Nach 8 Monaten wird VCR weggelassen und bei 2 durch Act-D ersetzt	*
M.F. -M	20.5.78	16.8.83	I	blastemischer Typ geringe, fokale Anaplasie	Nephrektomie; Chemotherapie 6 Monate nach Schema C	*

Name	Geb.	OP.	Stad.	Histologisches Tumorbild	Therapie	Überleben Stand 1984
M.G.	3.11.68	26.1.74	III	epithelialer Typ, diffuse Anaplasie	Nephrektomie; postoperativ ↘ mit 3600 rad 5 Monate Chemotherapie 1 VCR+Act-D+Endoxan 6 Wochen lang - 14 Tage Pause - 2 VCR+Endoxan / 14 Tage x 3 - 14 Tage Pause - 1 u.s.w.	II 27.6.74
R.S.	7.2.67	25.6.70	I	Stroma-Typ, geringe, fokale Anaplasie	präoperativ ↘ Nephrektomie; postoperativ mit 3000 rad Chemotherapie: 5 x VCR + Act-D	*
W.S.	14.8.69	29.8.72	IV	blastemischer Typ, fragliche Anaplasieherde	Nephrektomie; postoperativ ↘ mit 4490 rad Chemotherapie 1 Jahr: nach Schema A	*

Tabelle 13 : Therapie und Überleben der 6 Patienten mit UH

Die Patienten M.F.-M und B.A. hätten aufgrund ihrer UH einer aggressiveren Chemotherapie zugeführt werden können, da zu diesem Zeitpunkt bereits Ergebnisse der NWTs - II bzgl. der Therapie bei UH vorlagen (21). Vermutlich hätte man dadurch die Prognose des Patienten B.A. im Stadium V, verbessern können. Für die Prognose der Bilateralität bei GH, werden in der Literatur, trotz unterschiedlicher Therapieverfahren, 2 - Jahresüberlebensraten von 87 % angegeben (10).

Geht man davon aus, daß aggressivere Therapie bei UH zur Verbesserung der Prognose führt, als dies bei normaler Chemotherapie der Fall wäre (21), so hätte auch dieser Patient erhöhte Überlebenschancen gehabt. Trotzdem sind auch bei aggressiver Chemotherapie der Überlebenszeit Grenzen gesetzt, da UH - Patienten erstens von vornherein früher ein Rezidiv bekommen und zweitens, als Folge des Rezidivs, geringere Überlebenschancen haben (83). Siehe auch 3.3.

Was die Patienten mit UH im Stadium I betrifft, so haben sie, obwohl sie die Therapie wie bei GH erhielten, alle überlebt. Rückblickend stellt sich die Frage, ob bei diesen Patienten eine aggressivere Therapie nicht sinnlos gewesen wäre, da ohnehin alle 3 rezidivfrei überlebt haben.

4.3. Histologisches Tumorbild und Stadium

Die Stadieneinteilung erfolgte nach der Einteilung von d' Angio (1976), die Histologie wurde nach der Klassifizierung von Beckwith und Palmer (1978) durchgeführt 1):

Stadium	n	klassischer Mischtyp	epithelialer Typ	blastemischer Typ	Stroma Typ
I	17	12	1	2	2
II	11	6	0	5	0
III	10	3	1	6	0
IV	8	4	0	2	2
V	2	1	0	1	0
Total	48	26	2	16	4

Tabelle 14 : Histologisches Tumorbild und Stadium der Patienten von 1970 - 1983

1) Prof. Dr. J.M.Gokel, Pathologisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München

Ungünstiges histologisches Tumorbild gab es beim klassischen Mischtyp 1 x im Stadium V, beim epithelialen Typ 1 x im Stadium III, beim blastemischen Typ 1 x im Stadium I und 1 x im Stadium IV und beim Stromatyp 2 x im Stadium I.

Stadium	n	GH	UH
I	17	14	3
II	11	11	0
III	10	9	1
IV	8	7	1
V	2	1	1
Total	48	42 (87,2%)	6 (12,8%)

Tabelle 15 : Aufteilung von GH und UH nach Stadien

Um einen Vergleich mit der NWTS herstellen zu können, wurden, unter Vorbehalt, auch die Prozentzahlen angegeben. Vergleicht man diese Zahlen mit der NWTS, so liegt die Anzahl der UH - Patienten im eigenen Krankengut etwas höher, doch muß man dies äußerst kritisch werten, wegen der an sich geringen Patientenzahl.

4.3.1. Beziehung des persistierenden renalen Blastems zum Wilms Tumor

Neben den klassischen Histologietypen - epithelialer, blastemischer und Stromatyp - fanden sich bei 11 von 48 Patienten zusätzlich noch Reste persistierenden renalen Blastems.

Unter den 11 Patienten waren 7 mit klassisch triphasischem Wilms Tumor und 4 mit Wilms Tumor vom überwiegend blastemischen Typ. Ein einziger Patient, B.A., hatte einen bilateralen Wilms Tumor.

In der Literatur wird beschrieben, daß alle bilateralen Wilms Tumoren Reste persistierenden nodulären renalen Blastems aufweisen (64).

Die Tatsache, daß ca. 23 % der Patienten aus dem eigenen Patientengut dieses persistierende renale Blastem haben, läßt die Vermutung zu, daß, wie bereits unter 2.1.1. erläutert, diese Zellen als Vorläufer des Wilms Tumors betrachtet werden können.

4.4. Einteilung der Patienten nach dem 'Staging' der NWTs - III (37)

Aufgrund der Erfahrungen aus den beiden vorausgegangenen Studien entwickelte die NWTs - III ein modifiziertes 'Staging-Schema' (37) : Kinder mit lokaler Zellaussaat und nach Biopsie werden im Stadium II belassen, während Patienten mit stärkerer Tumorzellaussaat in die Abdomenhöhle und befallenen, regionalen Lymphknoten dem Stadium III zugeordnet werden. Patienten mit UH kommen in Stadium IV.

Rückwirkend werden die Patienten der v. Hauner'schen Kinderklinik, ebenfalls in dieses 'Staging' eingeordnet, nachdem alle histologischen Schnitte noch einmal neu angeschaut und nach Beckwith /Palmer klassifiziert wurden.

Name	Geb.	OP	Stad. nach d'Angio (1973)	Stad. nach NWTs-III (1978)	Über- leben 1984
B.K.	31. 5.74	26. 6.75	I	I	*
B.A.	26. 6.74	27. 5.80	V	V	†
B.G.	27. 5.67	9. 5.73	III	III	†
B.S.	2. 7.80	27. 6.81	I	I	*
B.S.	18. 2.67	25.10.72	IV	IV	*
B.A.	24.12.73	30.10.77	III	III	*
E.S.	27. 5.80	2. 9.83	II	II	†
E.B.-A.	11.10.76	17. 3.82	I	I	*
E.W.	9. 6.76	25. 1.82	I	IV	*
F.M.	24.10.69	25. 4.73	III-IV	III-IV	†
F.G.	27.11.77	18. 4.81	I-IV	I-IV	†
G.T.	27. 2.65	4. 5.72	III-IV	II-IV	†
G.S.	17. 7.70	2. 4.81	II	II	*
H.J.	21. 5.71	12.11.76	I	I	*
H.M.	10. 8.67	23.10.74	II	II	*
H.S.	16. 8.67	6. 3.72	IV	IV	†

Name	Geb.	OP	Stad. nach d'Angio (1973)	Stad. nach NWTs-III (1978)	Über- leben 1984
H.D.	29. 8.70	16.11.72	IV	IV	⊕
H.B.	4.11.66	20. 1.71	I	I	*
J.G.	2.12.67	5. 2.71	IV	IV	*
K.S.	17. 7.80	30. 7.82	I	I	*
K.S.	23.10.65	23. 3.71	IV	IV	⊕
K.E.	16.12.72	3. 8.74	I	I	*
K.A.	13. 6.69	2. 3.74	I	I	*
L.Y.	12. 6.72	2. 9.77	I	I	*
L.J.	28. 8.69	18. 1.75	II	II	*
M.E.	6.10.69	25. 8.72	II	II	*
M.F.-M.	20. 5.78	16. 8.83	I	IV	*
M.G.	3.11.68	26. 1.74	III	IV	⊕
N.M.	13. 7.68	26.11.74	I	I	*
P.M.	6. 1.68	23. 9.76	IV	IV	*
R.S.	7. 2.67	25. 6.70	I	IV	*
R.K.	13. 6.73	1. 4.81	II	II	*
R.J.	23. 9.74	15. 7.79	II - IV	II - IV	⊕
R.H.	27. 9.70	26. 2.72	II - IV	II - IV	*
S.A.	1. 2 .69	22. 3.73	IV	IV	*
S.E.	25. 2.70	14. 3.75	III	II	*
S.T.	10. 1.77	22.12.79	II	II	*
S.C.	28.12.76	8.12.80	III	III	*
S.H.	9. 4.71	7. 8.80	III	III	*
S.D.	1.11.77	22.11.81	I	I	*
T.R.	7. 2.69	30. 9.70	I	I	*
W.S.	15. 6.66	15. 3.74	II	II	*
W.O.	30. 9.68	14. 1.72	II	II	*
W.M.	6. 8.79	1. 9.82	III	II	*
W.S.	14. 8.69	29. 8.72	IV	IV	*
Z.A.	22.12.71	19.10.75	III - IV	II - IV	⊕
Z.S.	19. 3.68	20. 8.71	I	I	*

Tabelle 16 : Stadieneinteilung der Patienten nach d' Angio
und NWTs - III im Vergleich

Rückblickend - nach erfolgtem 'Staging' - haben sich einige Stadien geändert:

4 Patienten hätten statt dem Stadium III, dem Stadium II zugeteilt werden müssen. Zwei dieser Patienten kamen jedoch im Verlauf der Behandlung in Stadium IV, sodaß bei ihnen eine weniger aggressive Stad. II - Therapie - wenn sie erfolgt wäre - sowieso keinen Sinn gehabt hätte. Die beiden anderen Patienten sind jedoch übertherapiert worden.

Umgekehrt gibt es 6 Patienten (1 Patient mit bilateralem Tumor) die, laut NWTS - III, dem Stadium IV angehören müßten. Wenn man davon ausgeht, daß aggressivere Chemotherapie bei UH - Patienten die Prognose verbessert (21), so wäre diese Behandlung nur bei zwei Patienten von Vorteil gewesen. Die restlichen 4 Patienten leben rezidivfrei, auch ohne erfolgte verstärkte Chemotherapie.

4.5. Feingewebliches Tumorbild und Therapie in Bezug zur
2 - Jahres RFS und 2 - Jahres Überlebenszeit

In den großen amerikanischen Studien (NWTs) zeigte sich, daß die beiden feingeweblich unterschiedlichen Gruppen des Wilms Tumors, nämlich GH und UH, verschiedene Prognosen haben. Gleichzeitig hatten GH - Patienten bei allen Therapieformen bessere Überlebenschancen als die UH - Patienten (Siehe Kapitel 3.3)

Am eigenen Patientengut wurde folgende Beobachtung gemacht:

Stadium	n	GH	UH	2-Jahres-RFS		2-Jahres Überleben	
				GH	UH	GH	UH
I	10	9	1	9	1	9	1
II	6	6	0	5	0	6	0
III	7	6	1	3	0	4	0
IV	8	7	1	2	1	3	1

Tabelle 17 : Therapie A

Von den 10 Patienten aus Stadium I haben alle rezidivfrei überlebt, auch der UH - Patient.

Rückblickend hätte, wie Ergebnisse der NWTs - II (d'Angio, 1980) bewiesen haben, auch eine mildere Therapie bei den GH - Patienten zu einer derart guten Prognose geführt.

Was den UH - Patienten betrifft, wäre er mit neueren Therapiemethoden (siehe NWTs - III) vollkommen übertherapiert worden.

Im Stadium II haben alle 6 Patienten die 2 - Jahres Überlebensgrenze erreicht, davon blieben 5 rezidivfrei. Der sechste Patient, R.H., erlitt im ersten postoperativen Jahr mehrere Lungenmetastasen, die jedoch erfolgreich behandelt wurden.

Weniger günstig verlief die Prognose im Stadium III.

Von 7 Patienten waren nach 2 Jahren noch 4 am Leben, davon 3 rezidivfrei.

M.G., der einzige UH - Patient aus dieser Gruppe, verstarb 5 Monate postoperativ an den Folgen der Therapie im Herz - Kreislauf - Versagen. Er hatte einen Wilms Tumor vom epithelialen Typ mit diffuser Anaplasie.

Bei G.T., einer weiteren Patientin, kam es bereits 11 Monate postoperativ zu multiplen Lungenmetastasen und einem paravertebralen Rezidiv. Trotz Bestrahlung und Chemotherapie nahmen die Lungenmetastasen zu. Aufgrund der Bestrahlung kam es zur Querschnittlähmung mit chronischen Harnwegsinfekten. Der Tod trat 14 Monate postoperativ ein. Histologisch hatte die Patientin G.T. einen Tumor vom blastemischen Typ.

Beim 3. Todesfall, der Patientin Z.A., kam es 1 Jahr nach der Operation zu einem lokalen Rezidiv, nach 16 Monaten zu einer Zwerchfellmetastase und nach 21 Monaten fanden sich Tumorzellen im Pleurapunktat. Die Patientin verstarb 21 Monate postoperativ. Auch sie hatte einen Tumor vom blastemischen Typ.

Neben diesen zwei Rezidivfällen die binnen der ersten zwei postoperativen Jahre letal endeten, gab es noch 2 Rezidive.

Der Patient F.M., (sein Tumor war vom klassischen Mischtyp), bekam nach 15 Monaten Lungenmetastasen. Er überlebte zwar die 2-Jahresgrenze, entwickelte jedoch nach 25 Monaten eine Pleuritis carcinomatosa und verstarb kurze Zeit später.

R.H., der einzig überlebende Rezidivpatient, bildete 4 Monate nach der Operation Lebermetastasen aus, die sich durch Bestrahlung und Chemotherapie mit Act-D wieder zurückbildeten.

Von den 8 Patienten im Stadium IV hatten 7 Patienten GH und einer UH. Dieser UH-Patient, S.A., hat rezidivfrei überlebt. Sein Tumor war histologisch ein blastemischer Typ mit fraglichen Anaplasieherden. Auch hier wäre eine aggressivere Chemotherapie - wie sie NWTs-III fordert - fehl am Platz gewesen. Von den 7 GH-Patienten verstarben 3 Patienten binnen der ersten 2 Jahre (2x klass. Mischtyp, 1 x Stromatyp), bei 2 Patienten ist der Tod nicht sicher erwiesen (1x Stromatyp, 1x klass. Mischtyp), da die weiterführenden Unterlagen fehlen. Der Krankheitsverlauf der drei sicher verstorbenen Patienten war progressiv. Der erste verstarb nach 5 Monaten, der zweite nach 8 und der dritte nach 18 Monaten. Alle hatten initial Lungenmetastasen, die weder chirurgisch, noch chemotherapeutisch, noch mit Bestrahlung unter Kontrolle gebracht werden konnten.

Unter den 5 Rezidivfällen befinden sich auch die 3 verstorbenen Patienten. P.M., der vierte Rezidivpatient, bekam nach 20 Monaten Lungenmetastasen, die erfolgreich behandelt wurden. Der 5. Rezidivpatient, J.D., entwickelte bereits nach 3 Monaten neue Lungenmetastasen. Sein Schicksal ist unbekannt, da die fortlaufenden Unterlagen fehlen.

Stadium	n	GH	UH	2-Jahres RFS		2-Jahres Überleben	
				GH	UH	GH	UH
I	1	1	0	0	0	1	0
II	5	5	0	3	0	4	0
III	1	1	0	1	0	1	0
IV	0	0	0	0	0	0	0
V	1	1	1	0	0	0	0

Tabelle 18 : Therapie B

Bei Therapie B gab es im Stadium I nur einen Patienten, F.G., er hatte GH, 23 Monate postoperativ bekam F.G. beiderseits multiple Lungenmetastasen, die trotz Chemotherapie und Thorakotomie nicht zurückgingen, der Patient verstarb nach 43 Monaten. Er hatte feingeweblich einen Tumor vom klassischen Mischtyp.

Im Stadium II waren 5 GH - Patienten zu verzeichnen, davon haben 4 Patienten die 2 - Jahresgrenze überlebt, Der Todesfall ereignete sich intraoperativ bei E.S.

Die Patientin R.J. hatte als einzige ein Rezidiv. Sie bekam 8 Monate nach der Operation multiple Metastasen in Lunge, Leber und BWS. Weder Bestrahlung noch Chemotherapie waren erfolgreich, so daß die Patientin 2 Monate nach Erreichen der 2 - Jahresgrenze verstarb. Ihr Tumor war vom klassischen Mischtyp.

S.H., der einzige Patient im Stadium III, hatte GH und lebte nach 2 Jahren rezidivfrei.

Der Patient B.A. mit bilateralem Tumor im Stadium V, wies in der linken Niere deutlich diffuse Anaplasieherde auf. Er bekam nach 5 Monaten Metastasen und verstarb nach einem halben Jahr. Mehrere Ursachen dürften für den letalen Ausgang verantwortlich gewesen sein: erstens die UH, zweitens hat die diffuse Anaplasie von vornherein die schlechteste Prognose (13) und drittens rezidivieren UH - Patienten wesentlich früher und haben postrezidiv geringere Überlebenszeiten (83). Hinzu kommt die initial verabfolgte, weniger aggressiv gehandhabte Therapie, die für die UH - Patienten, noch dazu mit bilateralem Tumor, zu mild war.

Stadium	n	GH	UH	2-Jahres RFS		2-Jahres - Überleben	
				GH	UH	GH	UH
I	6	4	2	4	2	4	2
II	0						
III	2	2	0	2	0	2	0

Tabelle 19 : Therapie C

Da der Zeitraum von Therapie C sehr kurz war (ca. ab September 1981 bis Dezember 1983), konnten nur sehr wenige Patienten erfaßt werden.

Alle Patienten aus Stadium I haben rezidivfrei die 2 - Jahresgrenze erreicht. Es befanden sich 2 UH - Patienten darunter, von denen einer, M.F.M., nach den Kriterien der NWTs - III behandelt wurde. Der andere Patient E.W., bekam 6 Monate VCR + Act-D, wie die GH - Gruppe. Beide Patienten hatten fokale Anaplasieherde.

In der Literatur ist beschrieben worden, daß Patienten mit fokaler Anaplasie eine deutlich bessere Prognose haben als diejenigen mit diffuser Anaplasie (4; 13).

Im Stadium III haben beide GH - Patienten rezidivfrei überlebt.

Es ist auffallend, daß alle Patienten der Therapieformen B und C nach 2 Jahren lebten, im Gegensatz zu Patienten der Therapie A. Gleichzeitig verstarben überwiegend Patienten, die mit Therapie A behandelt wurden: 7 Todesfälle gegenüber 4 Todesfällen im Zeitraum B und C. Diese Tatsache darf jedoch nicht zur Annahme verleiten, daß die Therapie A für alle Stadien insuffizient war, denn davon sind nur die Stadien III und IV betroffen, da hier die Todesfälle aufgetreten sind, während die Patienten aus Stadium I und II heute noch leben (Stand November 1984).

Zu den 4 Todesfällen bei B und C wird auch der intraoperative Todesfall von E.S. gezählt.

Da in den Therapiegruppen B und C kein Stadium IV - Patient und nur ein einziger Stadium III - Patient war, hat sich die Zahl der Überlebenden ganz automatisch erhöht, da Patienten aus Stadium I und II von vornher- ein bessere Prognosen haben (NWTS - II).

Daß ab 1977 nur noch die Stadien I und II vertreten waren hängt sicherlich damit zusammen, daß im Laufe der Zeit die Untersuchungsmethoden besser und gezielter wurden und einen Wilms Tumor damit früher erkennen ließen.

4.5.1. Einfluß von fokaler und diffuser Anaplasie auf die Prognose:

Wie bereits in den theoretischen Einführungen (Kapitel 3.1.) abgehandelt, sind fokale und diffuse Anaplasie prognostisch nicht gleichzusetzen (4). Am eigenen Patientengut war folgende Beobachtung zu machen:

Von 6 Patienten mit UH hatten zwei eine deutlich diffuse Anaplasie. Beide verstarben im ersten halben Jahr post-operativ. Der eine Patient M.G., befand sich im Stadium III, der andere Patient, B.A. im Stadium V.

3 Patienten - alle klinisch Stadium I - hatten geringe fokale Anaplasieherde und überlebten.

Der 6. Patient, W.S., klinisch Stadium IV, hatte fragile Anaplasieherde und überlebte ebenfalls.

Wenn auch die Anzahl der Patienten nur gering ist, so läßt sich doch feststellen, daß die Prognosen bei fokaler und diffuser Anaplasie mit denen der NWTS (1978) übereinstimmen.

4.6. Rezidivpatienten und deren postrezidive Überlebenszeit in Abhängigkeit von
histologischem Tumorbild und Stadium / Therapie

Ansichts der Tatsache, daß Rezidive vom feingeweblichen Bild des Tumors abhängig sind (83) und davon auch die postrezidive Überlebenszeit, soll am eigenen Patienten- gut dieser Sachverhalt geprüft werden.

a) Therapie A

Stadium	n		R		PRU	
	GH	UH	GH	UH	GH	UH
I	9	1	0	0	0	0
II	6	0	1	0	1	0
III	6	1	4	0	1	0
IV	7	1	5	0	1	0
Total	28	3	10	0	3	0

R = Rezidiv

PRU = postrezidives Überleben

Tabelle 20a und b : Zusammenhang zwischen histologischem Tumorbild und Rezidiv /
postrezidive Überlebenszeit in den Therapiezeiten A und B

b) Therapie B

Stadium	n		R		PRU	
	GH	UH	GH	UH	GH	UH
I	1	0	1	0	0	0
II	5	0	1	0	0	0
III	1	0	0	0	0	0
IV	0	0				
V	1	1	1	1	0	0
Total	8	1	3	1	0	0

Patienten der Therapie C hatten alle kein Rezidiv, obwohl sich unter ihnen 2 UH - Patienten befanden, bei insgesamt 8 Patienten.

In der Therapiegruppe A hatten von 28 GH - Patienten 10 ein Rezidiv, das nur 3 Patienten überlebten. Die Rezidive ereigneten sich in den Stadien II - IV. Von den 3 UH - Patienten hat keiner ein Rezidiv bekommen.

Von den 8 GH - Patienten der Therapiegruppe B hatten 3 Patienten in den Stadien I, II und V ein Rezidiv, das keiner überlebte. Der Patient im Stadium V hatte auf einer Niere einen Wilms Tumor mit UH:

Die Ergebnisse verdeutlichen, daß, ganz im Gegensatz zu denjenigen der NWTS - I (83), die Rezidivneigung beim eigenen Patientengut nicht vom feingeweblichen Tumorbild abhängig war, sondern daß hier das Stadium für Rezidiv und postrezidive Überlebenszeit ausschlaggebend gewesen ist, zumindest was die Therapiegruppe A und den Patient mit bilateralem Tumor betrifft.

Laut NWTS soll das histologische Tumorbild nicht nur die Rezidivhäufigkeit, sondern auch den Zeitpunkt des Auftretens beeinflussen (83). Dies soll am Krankengut der v. 'Hauner' schen Kinderklinik überprüft werden:

Stadium	n	UH	GH	Zeitpunkt (Monate) des Rezidivauftretens
I	1		1	23
II	2		2	5; 8
III	4		4	3; 5; 11; 15
IV	5		5	1; 3; 4; 7; 20
V	1	1	1	4

Tabelle 21 : Zeitliches Auftreten der Rezidive bei
UH und GH

Bei GH - Patienten treten demnach Rezidive durchschnittlich nach ca. 150 Tagen auf - wenn man von den 3 Spätrezidiven absieht -, im Gegensatz zu 336 Tagen $\pm$ 33 bei GH - Patienten in NWTS - I (83).

Der UH -Patient rezidierte nach ca. 120 Tagen. Bei UH - Patienten aus NWTS - I liegt das Auftreten des Rezidivs bei 187 Tagen $\pm$ 29 (83).

Insgesamt gesehen rezidierte der Tumor relativ früh, im Vergleich zur NWTS - I. Es ist dabei in den Stadien II - V kein Unterschied festzustellen.

Faßt man die Ergebnisse der Rezidivhäufigkeit und den Zeitpunkt des Rezidivauftretens zusammen, ergibt sich eine beinahe lineare Beziehung:

je höher das Stadium, desto häufiger die Rezidive und desto früher das Auftreten. Die Prognose ist dazu um-

gekehrt proportional. Diese Beziehung gilt exakt für die Patienten aus Therapiegruppe A und für den Patienten aus Therapiegruppe B im Stadium V. In Therapiegruppe C hat keiner der 8 Patienten (6 x Stadium I, 2 x Stadium III) ein Rezidiv bekommen.

4.7. Einfluß des Lymphknotenstatus auf die Prognose

Gezielte feingewebliche Untersuchungen der regionalen Lymphknoten ergaben, daß Lymphknotenbefall die Prognose verschlechtert (13; 55).

Es wurden die Lymphknoten bei 31 der 47 Patienten untersucht, dabei fand sich bei 4 Patienten ein positiver Befund. Zwei dieser Patienten hatten gleichzeitig UH. Sie verstarben binnen der ersten 6 postoperativen Monate. Von den beiden GH - Patienten mit Lymphknotenbefall hat einer überlebt. Lymphknotenbefall hat also auch bei den eigenen Patienten, besonders in Verbindung mit UH, zu erheblich schlechterer Prognose geführt. Überträgt man dies auf die Gesamtzahl der 11 an Wilms Tumor verstorbenen Patienten, so starben bei Lymphknotenbefall 3 von 4 Patienten und bei mikroskopisch unauffälligen Lymphknoten 5 von 27 Patienten. Bei den restlichen 3 verstorbenen Patienten waren die Lymphknoten nicht untersucht worden.

Die Ergebnisse sind denen von Jereb (55) ähnlich. Hier verstarben bei Lymphknotenbefall 7 von 9 und bei mikroskopisch unauffälligen Lymphknoten 33 von 109 Patienten.

4.8. Diskussion der Prognosen bei NWTs und eigenem

Patientengut

In dieser Arbeit wurde das histologische Bild des Wilms Tumors und sein Einfluß auf die Prognose untersucht. Wie bei den histologischen Untersuchungen von Beckwith und Palmer (1978; 4), wurde auch am eigenen Krankengut der Wilms Tumor in GH und UH gegliedert.

Als Vergleich werden die Ergebnisse aus NWTs - I und NWTs - II angegeben: in beiden Studien hatten 89 % der Patienten ein günstiges histologisches Tumorbild, im Gegensatz zu 11 % mit ungünstigem histologischem Tumorbild (37). Am eigenen Patientengut waren ähnliche Zahlen festzustellen. Von insgesamt 47 Patienten hatten 6 Patienten ein ungünstiges feingewebliches Tumorbild. In Prozentzahlen ausgedrückt sind das 11 % gegenüber 89 % mit GH.

Es war nun zu prüfen, ob die Histologie tatsächlich die Prognose mitbestimmt. Wiederum dienen die Ergebnisse der NWTs als Bezugswerte: In NWTs - I wurden in der UH - Gruppe eine 2 - Jahres RFS von 29 % und eine 2 - Jahres Überlebenszeit von 39 % erzielt. Dem stehen 89 % 2 - Jahres RFS und 89 % 2 - Jahres Überlebenszeit bei den GH - Patienten gegenüber (37). Patienten mit bilateralem Tumor und GH hatten eine 2 - Jahres Überlebenszeit von 87 % (37).

In NWTs - II lagen die Resultate ähnlich verteilt: 2 - Jahres RFS von 34 % und 2 - Jahres Überlebenszeit von 55 % bei den UH - Patienten versus 82 % bzw. 91 % in der GH - Gruppe (37). Verbesserte und aggressive Therapie in NWTs - II führte zu einem Anstieg der

2 - Jahres RFS auf 40 % und 2 - Jahres Überlebenszeit auf 76 % bei den UH - Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit schwächerer Therapie (36). Rezidivpatienten, die in NWTS - I protokolliert wurden, wurden nach GH und UH gegliedert:

Patienten mit UH rezidierten signifikant früher (187 Tage $\pm$ 29), als solche mit GH (336 Tage $\pm$ 33), i.e. $p = 0,005$ (83).

Gleichzeitig sind auch die postrezidiven Überlebenschancen bei UH - Patienten geringer (83).

Was den Lymphknotenstatus betrifft, so haben Jereb et al. (1980; 41; 55) festgestellt, daß Patienten mit befallenen Lymphknoten eine signifikant niedrigere Überlebenschance haben als diejenigen ohne Lymphknotenbefall (22 % versus 70 %). Dieser Unterschied wird verstärkt, wenn die UH hinzukommt (41).

Vergleicht man nun all diese Ergebnisse der NWTS mit den eigenen, so muß man immer die kleine Anzahl der Patienten mitberücksichtigen. Die in Klammern angegebenen Prozentzahlen sind daher nur als Hilfe gedacht, um mit der NWTS vergleichen zu können.

Therapiegruppe A :

Hier hatten von 31 Patienten 28 ein günstiges und 3 ein ungünstiges histologisches Tumorbild. Nach 2 Jahren waren noch 23 (82 %) der GH - Patienten am Leben, davon 21 (75 %) rezidivfrei. Bei den 3 UH - Patienten blieben

2 (67 %) rezidivfrei am Leben. Die Ergebnisse verhalten sich somit genau umgekehrt zu denen der NWTs, d.h. von den eigenen UH - Patienten haben rein prozentuell gesehen - mehr überlebt als nach NWTs - Protokollen - zu erwarten war, und bei den GH - Patienten sind - ebenfalls prozentuell gesehen - mehr verstorben, v.a. in den Stadien III und IV. Für die Therapiegruppe A war demnach nicht das feingewebliche Tumorbild, sondern das Stadium prognostisch ausschlaggebend.

Therapiegruppe B :

Unter 8 Patienten gab es einen, der ein ungünstiges histologisches Tumorbild hatte. Dieser Patient war im Stadium V und verstarb nach Metastasierung 6 Monate postoperativ. Von den GH - Patienten blieben 5 rezidivfrei und 6 überlebten nach 2 Jahren. Der Todesfall ereignete sich intraoperativ und geht nicht in die 2 - Jahres RFS ein. Für die GH - Patienten ergibt sich demnach eine 2 - Jahres RFS von 71 % und eine 2 - Jahres Überlebenszeit von 85 %, gegenüber jeweils 89 % bei NWTs - I. Die verbesserte Therapie der Gruppe B hat sich also im Vergleich zur Gruppe A positiv auf das Überleben ausgewirkt, auch wenn die Ergebnisse der NWTs - I mit je 89 % 2 - Jahres RFS und 2 - Jahres Überleben, nicht ganz erreicht worden sind. Dafür dürfte der intraoperativ entstandene Todesfall verantwortlich sein, der die mittlere Überlebenszeit der Patienten aus Gruppe B natürlich drückt. Der prognostisch ungünstige Verlauf des Patienten B.A. im Stadium V ist sowohl auf das ungünstige feingewebliche Tumorbild, als auch auf das Stadium und den Lymphknotenbefall zurückzuführen. Diese drei Komponenten und der initiale Verzicht auf eine 3 - fach Chemotherapie haben vermutlich den so frühen Tod herbeigeführt.

Therapiegruppe C :

Hier gab es 6 Patienten mit günstigem und 2 Patienten mit ungünstigem feingeweblichen Tumorbild. Alle 8 Patienten haben nach 2 Jahren rezidivfrei überlebt, d.h. die 2 - Jahres RFS und das 2 - Jahres Überleben war in beiden Histologiegruppen jeweils 100 %. Galt bei Therapiegruppe A noch die Beziehung, daß höheres Stadium mit einer schlechteren Prognose verbunden ist, so wird dies bei Therapiegruppe C verneint.

Beide Patienten (GH) im Stadium III haben rezidivfrei überlebt. Die angewandte 3 - fach Chemotherapie ist demnach erfolgreich gewesen und sie wurde auch bei einem Patienten mit UH im Stadium I angewandt. Bei den Patienten (4 mal GH und 2 mal UH), die sich alle im Stadium I befanden, hat bereits das Stadium eine günstige Prognose erkennen lassen. Die hervorragenden Resultate übertreffen sogar noch diejenigen der NWTs. Wiederum zeigte sich, daß für die Prognose nicht das histologische Tumorbild, sondern das Stadium ausschlaggebend ist. Bei den Patienten im Stadium III jedoch, hat die 3 - fach Chemotherapie die Prognose bestimmt, d.h. die Rezidivneigung unterdrückt und dadurch das Überleben gesteigert.

Im Hinblick auf die 13 Rezidivpatienten ergab sich, daß sie mit durchschnittlich 150 Tagen wesentlich früher rezidierten als bei NWTs - I und daß alle Rezidive, bis auf eine Ausnahme, in der GH - Patientengruppe auftraten. Von diesen 12 Patienten haben nur 3 überlebt. Der UH - Patient, er hatte Stadium V, verstarb 1 Monat nach dem Auftreten des Rezidivs.

Da sich die GH - Rezidive zumeist in den Stadien III und IV ereigneten und hier auch die postrezidive Überlebenszeit am geringsten war, ist anzunehmen, daß wiederum weniger das feingewebliche Tumorbild, als das Stadium für den Fortgang der Krankheit bestimmend war. Zusätzlich waren diese Rezidive besonders in der Therapiegruppe A anzutreffen.

Abschließend wurde die Prognose in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall betrachtet. Nur 4 der 47 Patienten hatten befallene Lymphknoten, darunter 2 UH - Patienten. Die Stadienverteilung war 1 mal Stadium III (UH), 2 mal Stadium IV (GH), 1 mal Stadium V (UH). Ein einziger Patient überlebte (25 %), er war in Stadium IV. Befallene Lymphknoten und ungünstiges histologisches Tumorbild addierten sich und bedingten den ungünstigen Krankheitsverlauf dieser Patienten.

Von den Patienten mit mikroskopisch unauffälligen Lymphknoten verstarben 5 Patienten (18 %). Diese Zahlen korrelieren durchaus mit denen von Jereb (1980). In dieser Studie verstarben von 109 Patienten mit mikroskopisch unauffälligen Lymphknoten 33 Patienten (30 %) und von 9 Patienten mit Lymphknotenbefall 7 Patienten (78 %).

Das eigene Patientengut schneidet also in den ersten beiden Therapiegruppen deutlich schlechter ab, im Vergleich zu Ergebnissen der NWTs. Die schlechteren Prognosen hatten besonders GH - Patienten in den Stadien III und IV der Therapiegruppe A. Hier traten auch die meisten Rezidive auf. Patienten der UH - Gruppe hatten dagegen weitaus bessere Überlebensraten, als dies nach NWTs zu erwarten war. Es ist auffällig, daß 3 der 6 UH -

Patienten sich in Stadium I befanden und daß alle 3 rezidivfrei überlebten. Der 4. rezidivfrei überlebende UH - Patient befand sich allerdings in Stadium IV (es ist dies der Patient W.S., dessen feingewebliches Tumorbild nur fraglich ungünstig ist).

Trotzdem muß die Schlußfolgerung gezogen werden, daß am eigenen Krankengut mehr das Stadium und die Therapie, als das histologische Tumorbild für die Prognose entscheidend waren. D.h. daß die Patienten mit fokaler Anaplasie weniger aufgrund des feingeweblichen Tumorbildes, sondern wegen ihrer Zugehörigkeit zu Stadium I eine hervorragende Prognose gehabt haben und daß der frühe Tod der beiden Patienten mit diffuser Anaplasie nicht auf das histologische Tumorbild, sondern auf ihr schlechtes Stadium zurückzuführen ist.

5. Zusammenfassung

=====

Der Wilms Tumor ist der häufigste abdominelle Tumor im Kindesalter. Mit Hilfe gezielter Kombinationsbehandlung können sehr gute Behandlungserfolge und damit auch eine entscheidende Verbesserung der Prognose erreicht werden. In jüngster Zeit wurde jedoch nicht nur die Therapie, sondern auch das feingewebliche Tumorbild als prognostischer Indikator diskutiert.

Im ersten Teil der Arbeit wurde auf das histologische Bild des Wilms Tumors eingegangen, seine verschiedenen feingeweblichen Typen dargelegt und auf anaplastisches und sarkomatöses Gewebe hingewiesen. Anschließend erfolgte eine Einteilung der Patienten aus NWTs und eigenem Krankengut in günstiges und ungünstiges histologisches Tumorbild. Beide Patientengruppen hatten in etwa das gleiche Verteilungsmuster (89 % für GH und 11 % für UH). Um für das feingewebliche Tumorbild nähere prognostische Angaben machen zu können, wurden zunächst die Stadieneinteilung und deren Therapie bei NWTs II und III vorgestellt. Es wurde deutlich, daß Patienten mit UH durchwegs dann eine bessere Prognose haben, wenn sie aggressiver therapiert werden als die Kontrollgruppe, die wie die GH-Patienten therapiert wird. Trotzdem konnte die 4 - fach Chemotherapie die Prognose dieser Patienten nur bessern, nicht jedoch derjenigen von GH - Patienten angleichen (2-Jahres Überleben von 55 % bei UH gegenüber 91 % bei GH) (37).

Die Histologie beeinflußt auch die Rezidivhäufigkeit und den Rezidivzeitpunkt. So rezidierten UH - Patienten erstens signifikant früher und zweitens ist ihre post-rezidive Überlebenszeit geringer als bei den GH - Patienten (83).

Derartige Resultate führten dazu, daß in der NWTS - III neben dem Stadium auch das histologische Tumorbild für die Therapie ausschlaggebend wurde:

D.h. künftig werden alle Patienten mit UH - unabhängig vom Stadium - so behandelt, als hätten sie Stadium IV. Vorläufige Ergebnisse haben gezeigt, daß dadurch die 2 - Jahres Überlebenszeit von 55 % auf 62 % verbessert werden kann (69).

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die gleichen Untersuchungen, wie bei NWTS, am eigenen Patientengut vorgenommen. Zunächst erfolgte eine Darstellung der verschiedenen Behandlungsmethoden im Zeitraum von 1970 - 1983, die Stadieneinteilung nach d'Angio (1973) und die Gruppierung in GH und UH - Patienten. Zusätzlich wurden Angaben über die jährliche Auftretenshäufigkeit des Wilms Tumors, seine Seiten-, Alters - und Geschlechtsverteilung gemacht. Danach erfolgte eine Auflistung der 6 UH - Patienten, deren Therapie und Überleben. 3 der 6 UH - Patienten haben trotz normaler, i.e. GH - Therapie überlebt, ein 4. Patient erhielt 3 -fach Chemotherapie und lebt ebenfalls. Die beiden anderen Patienten verstarben. Retrospektiv wurden dann die 47 Patienten nach dem 'Staging' der NWTS - III eingeordnet, wobei sich die Zuordnung zu den einzelnen Stadien teilweise geändert hat, v.a. bei den UH - Patienten.

Wie bei den UH - Patienten, so wurde auch bei den GH - Patienten die Überlebenszeit geprüft. 9 Patienten ($\sim 21\%$) verstarben an den Folgen der Grunderkrankung, davon 6 ($\sim 15\%$) in den ersten 2 Jahren. Eine 10. Patientin aus der GH - Gruppe verstarb an einer akuten, interstitiellen Nephritis. Sie galt von seiten des Wilms Tumors als geheilt. Vergleicht man diese Zahlen mit der NWTs - II (9 % in den ersten 2 Jahren verstorben) so liegen sie doch deutlich höher.

Da im eigenen Patientengut vermehrt Patienten der Therapiegruppe A aus den Stadien III und IV verstarben, dürften die Ursachen im Stadium und in der Therapie liegen. Das gleiche trifft für die Rezidive zu. In der UH - Gruppe erlitt ein einziger Patient (1/6) ein Rezidiv und verstarb kurz darauf. Bei den 41 GH - Patienten hatten 13 (32 %) ein Rezidiv, das nur 3 (23 %) überlebten. Wiederum waren die Stadien III und IV der Therapiegruppe A vermehrt betroffen. Verglichen mit Ergebnissen der NWTs - I hätten die GH - Patienten eine weitaus geringere Rezidivhäufigkeit und auch viel bessere postoperative Überlebenschancen haben sollen (83).

Betrachtet man das feingewebliche Tumorbild als prognostischen Indikator bei NWTs und beim eigenen Patientengut, so hat es an der v. Hauner'schen Kinderklinik keinen Einfluß auf die Prognose der Patienten. Vielmehr sind hier Stadium und jeweilige Therapie für das Überleben bestimmend, das sich nach 1977 um knapp 7 % verbessert hat (44).

6. Literatur

=====

- (1) ABRAHAMOVA, J., Majsky A., J. Kovtecky
HLA System u Wilmsova nadorn a neuroblastoma
Cesk Pediatr 34 (1979), 268
- (2) BACHMANN, K.D. et al.
Nephroblastom
Pädiatrie in Praxis und Klinik, Bd II, 16.41. - 16.47.
Thieme, Stuttgart, 1980
- (3) BECKWITH, J.P.
Mesenchymal Renal Neoplasms of Infancy
J Pediatr Surg 5 (1970), 405
- (4) BECKWITH, J.P., N.F. Palmer
Histopathology and Prognosis of Wilms' Tumor
Cancer 41 (1978), 1937
- (5) BECKWITH, J.P.
Wilms' Tumor and other Renal Tumors of Childhood
Hum Pathol 14 (1983), 481
- (6) BIRCH - HIRSCHFELD, F.V.
Sarkomatöse Drüsengeschwülste der Niere im Kindesalter
Beitr. Path. Anst. 24 (1898), 342
- (7) BELASCO, J., G.J. d' Angio
Wilms' Tumor
Cancer J Clin 31 (1981), 258

- (8) BELASCO, J.B., A.T. Meadows et al.
Extraskelatal Osteogenic Sarkoma after Treatment for
Wilms' Tumor
Cancer 50 (1982), 1884

- (9) BENNINGTON, J.L., J.B. Beckwith
Tumors of the kidney, renal pelvis and urether
Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fascicle 12
Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, (1975)

- (10) BISHOP, H.C. et al.
Survival in bilateral Wilms' Tumor
J. Pediatr. Surg. 12 (1977), 631

- (11) BOVE, K.E., A.J. Adams
The Nephroblastomatosis complex and its relationship
to Wilms' Tumor
Perspect Pediatr Pathol 3 (1976), 185

- (12) BREATNACH, F. et al.
Renal Papillary Adenocarcinoma Following Treatment
for Wilms' Tumor
Cancer 52 (1983), 520

- (13) BRESLOW, N.E. et al.
Wilms' Tumor : Prognostic Factors for Patients with-
out Metastases at Diagnosis
Cancer 41 (1978), 1577

- (14) BRESLOW, N.E., J.B. Beckwith
Epidemiologic features of Wilms' Tumor : results of
the national Wilms' Tumor study
J. Natl Cancer Inst 68 (1982), 429

- (15) BROWN, W.T. et al.
Surgery 72 (1972), 756

- (16) COHNHEIM, J.
Congenitales, quergestreiftes Muskelsarkom der Nieren
Virchows Archiv für path. Anatomie 65 (1875), 64

- (17) D' ANGIO, G.J. et al.
Potentation of X - ray by Actinomycin - D
Radiology 73 (1959), 175

- (18) D' ANGIO, G.J. et al.
The Treatment of Wilms' Tumor
Cancer 38 (1976), 633

- (19) D' ANGIO, G.J., M. Tefft et al.
Radiation therapie of Wilms' Tumor, results according
to dose, field, postoperative timing and histology
Int J Radiat Oncol Biol Phys 4 (1978), 769

- (20) D' ANGIO, G.J. et al.
Wilms' Tumor : An Update
Cancer 45 (1980), 1791

- (21) D' ANGIO, G.J. et al.
The Treatment of Wilms' Tumor; Results of the
Second National Wilms' Tumor Study
Cancer 47 (1981) 2302

- (22) DEVENS, K., F.J. Helmig
Wilms' Tumoren im Kindesalter
Chirurg 44 (1973), 489

- (23) DIETERICH, E., B. Goebel, P. Gutjahr
Mschr Kinderheilkunde 126 (1978), 709

- (24) EDELSTEIN, G. et al.
Extrarenal Wilms' Tumor
Am J Surg 109 (1965), 509

- (25) FARBER, S.
Chemotherapie in the Treatment of Leukemia and
Wilms' Tumor
J Am Med Ass 198 (1966), 826

- (26) FERNBACH, D.J. et al.
J Am Med Ass 195 (1966), 1005

- (27) FLEMING, I.D., W.W. Johnson
Clinical and Pathological Staging as a Guide in
the Management of Wilms' Tumor
Cancer 26 (1976), 660

- (28) GÜBEL, U.
Wie sind die Frühsymptome bösartiger Erkrankungen
im Kindesalter zu erkennen?
Der Arzt im Krankenhaus 12 (1984), 662

- (29) GOKEL, J.M.
Pathologievorlesung vom 15.6.1984

- (30) GONZALEZ - CRUSSI, F.
Wilms' Tumor (Nephroblastoma) and Related Renal
Neoplasms of Childhood
CRC Press, Inc., Boca Raton Florida, 1984

- a) GONZALEZ - CRUSSI, F. : Teratogenesis, Oncogenesis
and Wilms' Tumor
- b) GONZALEZ - CRUSSI, F., W.Hsueh : Epidemiology, 39
- (31) GONZALEZ - CRUSSI, F. : Clinical Manifestations, 51
- (32) GONZALEZ - CRUSSI, F. : Variants and Miscellaneous, 77
- (33) GONZALEZ - CRUSSI, F. : A. Poznanski : Radiologic
Manifestations
of Wilms' Tumor,
119
- (34) GONZALEZ - CRUSSI, F. : The Pathology of Wilms' Tumor, 177
- (35) GONZALEZ - CRUSSI, F. : Renal Neoplasia of 'Unfavorable'
Histologic Pattern, 207
- (36) GONZALEZ - CRUSSI, F. : Prognosis, 227
- (37) GONZALEZ - CRUSSI, F.:R.Labotka : The Treatment of
Wilms' Tumor : Medical
Management Chemothe-
rapie and Results, 237
- (37a) GONZALEZ - CRUSSI, F. : W.N. Brand : The Place of Radio-
therapie, 259
- (38) GROSS, R.E. et al.
Pediatrics 6 (1950), 843

- (39) GUTJAHR, P., E. Dieterich
Dtsch med Wschr 104 (1979), 969
- (40) GUTJAHR, P.
Wilms Tumoren
Boehringer Ingelheim KG (1981), 112
- (41) GUTJAHR, P.
Wilms Tumoren 'Eine Standortbestimmung'
Klin Pädiat 193 (1981), 213
- (42) GUTJAHR, P.
Wilms Tumoren bei Kindern
Deutsches Ärzteblatt, 80 (1983), 25
- (43) HAAS, R.J. et al.
Verbesserte Prognose beim Wilms Tumor durch adjuvante
Kombinationschemotherapie
Onkologie 5 (1982), 60
- (44) HAAS, R.J.
Persönliche Mitteilung am Telefon im Juli 1984
- (45) HALDER, A.
Zur Klinik und Behandlung der bösartigen Nierenge-
schwülste im Kindesalter
Inaug. Diss., LMU - München, 1966
- (46) HARDWICK, D.F., D. Stowens
J Urol 85 (1961), 903
- (47) HARMS, D.
Pathologische Anatomie der soliden Tumoren des Kindes-
alters und Berücksichtigung ihres biologischen Verhaltens
Der Pathologe 3 (1982), 66 Springer - Verlag

- (48) HARMS, D., H. Zeidler
Histologie der Nephroblastome
Klin. Pädiat. 193 (1981), 206

- (49) HAUSNER, H.H.
Wilms Tumor : Untersuchungen zur Prognose und zum
immunologischen Status nach Kombinationstherapie Inaug.
Diss., LMU - München, 1982

- (50) HELMIG, M.
persönliche Mitteilung vom November 1983

- (51) HO, J. et al.
An extrarenal Wilms' Tumor arising from an
undescended testis
Pathology, 13 (1981), 619

- (52) HUMMER, H.P. et al.
Wilms Tumor : Klassifizierung ermöglicht stadienge-
rechtes Therapiekonzept
Klinikerzt 13 (1984), 661

- (53) INNIS, M.D.
Nephroblastoma : index cancer of childhood
Med J Anst 2 (1973), 322

- (54) JEREB, B., B. Sandstedt
Structure and Size versus Prognosis in Nephroblastoma
Cancer 31 (1973), 1473

- (55) JEREB, B., M.F. Tournade et al.
Lymph Node Invasion and Prognosis in Nephroblastoma
Cancer 45 (1980), 1632

- (56) JESSOP
Lancet I (1877), 899 (Zit. nach Truckenbrodt,
Hdb. Kinderheilk VIII / 2; 1972)
- (57) KANTOR, A.F. et al.
Occupations of fathers with patients with Wilms' Tumor
J Epidemiol Commun Health 33 (1979), 253
- (58) KAREN, H. et al.
Mesothelioma Following Wilms' Tumor in Childhood
Cancer 54 (1984), 367
- (59) KNUDSON, A.G.
The Genetics of Childhood Cancer
Cancer 35 (1975), 1022
- (60) LADD, W.E.
Ann Surg 108 (1938), 885
- (61) LAMPERT, F.
Krebs im Kindesalter
Verlag Urban & Schwarzenberg, 4. Auflage (1977), 105
- (62) LAWLER, W., H.B. Marden, M.K. Palmer
Cancer 36 (1975), 1122
- (63) LIVERMORE, G.R.
Wilms' Tumor in adult : report of 10 year cure
J Urol 70 (1953), 141
- (64) MACHIN, G.A.
Persistent renal blastema (nephroblastomatosis)
as a frequent precursor of Wilms' Tumor
Am J Pediatr Hematol Oncol 2 (1980), 253

- (65) MEADOWS, A.T., P. Jarrett
J Pediat 93 (1978), 889
- (66) MILLER, R.W.
Childhood Cancer Epidemiology
Nat'l Cancer Inst Monogr 40, 41 (1974)
- (67) MOORE, P.J. et al.
Total blood lead levels in petrol vendors
Med J Aust 1 (1976), 438
- (68) NEUHAUSER, E.B.D. et al.
Irradiation effects of roentgen therapie on the
growing spine
Radiology 59 (1952), 637
- (69) NWTS Group, American Academy of Pediatrics
The National Wilms' Tumor Study : Proceedings of the XIVth
Meeting of the International Society of Paediatric Oncology
Bern, Switzerland, September 21 - 27, (1982)
- (70) PENDERGRASS, T.W.
Congenital Anomalies in Children with Wilms' Tumor
Cancer 37 (1976), 403
- (71) PERLEZ, C.A.
Treatment of Wilms' Tumor and Factors Affecting
Prognosis
Cancer (Philad.) 32 (1973), 609
- (72) PINKEL, D.
Pediatrics 23 (1959), 342

- (73) POW - SANG, J., V. Benavente
Wilms' Tumor : a progressive study of 137 consecutive
patients treated in Peru
Int Adv Surg Oncol 3 (1980), 299
- (74) RAFFENSPERGER, J., E. Morgan
Renal masses
Swenson' s Ped Surg, 4th ed; Raffensperger J.G.,
Ed; Appleton Century Crofts, New York (1980), 315
- (75) RANCE, T.F.
Case of fungus haematodes of the kidneys
Med Phys J 32 (1814), 19
- (76) RICCARDI, V.M. et al.
Cancer 37 (1976), 403
- (77) RISEBOROUGH, E.J. et al.
Skeletal alterations following irradiation for
Wilms' Tumor, with particular reference to scoliosis
and kyphosis
Am J Bone Jt Surg 58 (1976), 526
- (78) RUSCHE, C.
J Urol 65 (1951), 950
- (79) SCHWEISGUTH, Odile
Solid Tumors in Children
John Wiley & Sons, New York, 1982
- (80) SHANKLIN, D.R., C. Sotelo - Avila
In situ tumors in fetuses, newborns and young infants
Biol Neonat 14 (1969), 266

- (81) SHINADA, Y. et al..
J Japan Soc Pediat Surg 13 (1977), 755
- (82) SUTOW, W. et al
Vincristine (Leucocristine) Sulfate in the Treatment
of Children with Metastatic Wilms' Tumor
Pediatria 32 (1963), 880
- (83) SUTOW, W.W., N.E. Breslow et al.
Prognosis in children with Wilms' Tumor metastases
prior to or following primary treatment
Am J Clin Oncol (CCT) 5 (1982), 339
- (84) STAMBOLIS, Chr. et al.
Übersicht und Klassifikation der metanephrogenen
Neoplasmen des Kindesalters
Der Pathologe 3 (1982), 77 Springer - Verlag
- (85) STAUFFER, V.G., H.J. Plurs
Chirurgische Exzision von Lungenmetastasen bei
Kindern mit malignen Tumoren - Indikationen, Resultate
Z. Kinderchir. 20 (1977), 237
- (86) STAY, J. et al.
The Relationship between Nephroblastome and Neuro-
fibromatosis
Cancer 37 (1977), 2550
- (87) STEWART, A., G.W. Kneale
Radiation dose effects in relation to obstetric
X - rays and childhood cancers
Lancet 1 (1970), 1185

- (88) STOWENS, D.
Pediatric Pathology
Williams and Wilkins, Baltimore (1959), 534

- (89) TEBBI, K., S. Gross
J Pediat 92 (1978), 1020

- (90) THOMPSON, M.R. et al.
Extrarenal Wilms' Tumors
J Pediatr Surg 8 (1973), 37

- (91) UNIVERSITÄTS - Kinderklinik München, hämatologisch-
onkologische Abteilung
Protokoll vom März 1982

- (92) VARIEND, S. et al.
Teratoid Wilms' Tumor
Cancer 53 (1984), 1936

- (93) WEISEL, W. et al.
Wilms' Tumor of the kidney
J Urol 50 (1943), 399

- (94) WEISS, H.D. et al.
Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents
N Engl J Med 291 (1974), 75, 127

- (95) WESTRA, P. et al.
Amer J Roentgenol 100 (1967), 214

- (96) WILLIS, R.A.
Teratomas
Atlas of tumor pathology, Section III, Fasc. 9
Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C.,
(1951)

- (97) WILMS, M.
Die Mischgeschwülste der Nieren
A. Georgi, Leipzig (1899)

- (98) YOUNG, Y.L. et al.
J Pediat 96 (1980), 1027

- (99) ZIMMERMANN, F.A. et al.
Teratome im Kindesalter
Z. Kinderchir 21 (1977), 203

Herrn Privat - Dozent Dr. med. F.-J. H E L M I G
möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas
und seine stets vorhandene Bereitschaft, mir mit Rat
und Tat zur Seite zu stehen, ganz herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor
Dr. med. J. M. G O K E L, der in dieser Arbeit
viele Beiträge zur Problemlösung leistete und alle
Tumorpräparate neu klassifizierte.

Vielen Dank auch an Herrn Professor Dr. med.
R.J. H A A S für seine wohlwollende und hilfs-
bereite Durchsicht und Beurteilung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Name	H A F N E R
Vorname	<u>Cornelia</u> , Elisabeth, Roberta
geb.	30. 1. 1961
Geburtsort	Landshut
Eltern	Josef Hafner, Sonderschulkonrektor Ingold Hafner, geb. Leicht
Schulbildung	1966 - 1971 Besuch der Volksschule in Ergoldsbach, Lkr. Landshut 1971 - 1980 Besuch des Gymnasiums Seligenthal in Landshut Abitur WS 1980/81 Jurastudium an der Universität Passau SS 1981 bis SS 1987 Medizinstudium an der Ludwig- Maximilians-Universität München 19. Juni 1987 Approbation

